FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

N° 104

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre Henri STEFF

Né le 1er décembre 1943 à PARIS 15e

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ASSOCIATION ISONIAZIDE RIFAMPICINE A DOSE REDUITE CHEZ L'INSUFFISANT HEPATIQUE TUBERCULEUX

Président : M. C. SORS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre Henri STEFF

Né le 1er décembre 1943 à PARIS 15e

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ASSOCIATION ISONIAZIDE RIFAMPICINE A DOSE REDUITE CHEZ L'INSUFFISANT HEPATIQUE TUBERCULEUX

Président : M. C. SORS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Que ce travail leur soit dédié
en témoignage de ma profonde
affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548010_0022

A MON MAITRE

le Professeur Agrégé G. DECROIX

respectueusement, nous le remercions des précieux conseils et de l'enseignement qu'il nous a donnés tout au long de ce travail et de l'année passée dans son service.
Qu'il veuille bien croire en notre profonde reconnaissance et en notre sincère attachement.

A MON MAITRE

le Professeur Agrégé G. DESCROIX

respectueusement, nous le remercions des
précieux conseils et de l'enseignement qu'il
nous a donnés tout au long de ce travail et
de l'année passée dans son service.
Qu'il veuille bien croire en notre profonde
reconnaissance et en notre sincère attachement.

A MON MAITRE

le Professeur Agrégé C. SORS

en témoignage de l'enseignement qu'il nous a donné pendant un an.
Que cette thèse soit le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES D'EXTERNAT DANS LES HOPITAUX

le Professeur J. PERROTIN
le Professeur H. REDON
le Professeur P. PETIT
le Professeur J. BESANCON
le Professeur A. LAFITTE
le Professeur R. TURPIN
le Professeur CACHIN

Leurs qualités humaines autant que leur valeur professionnelles sont pour nous un exemple précieux.

AUX LABORATOIRES LEPETIT

Nous leur sommes reconnaissants d'avoir bien voulu mettre à notre disposition une documentation importante.
Nous les remercions des conseils précieux et de l'aide qu'ils nous ont donnés au cours de la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

L'accord semble fait pour considérer la RIFAMPICINE, dérivé semi-synthétique de la RIFAMYCINE SV, comme un antituberculeux de tout premier plan du fait de son extraordinaire pouvoir bactéricide.

Ce pouvoir est attesté tant par les faits expérimentaux que par les faits cliniques, notamment la rapidité des négativations bactériologiques constatées chez l'homme.

Mais l'extension de son emploi a mis en évidence des notions complémentaires qui n'étaient pas apparues au début de son utilisation.

Les premières séries publiées concernaient surtout l'administration en monothérapie ou en association à d'autres tuberculostatiques nouveaux comme l'ETHAMBUTOL.

L'application sur une grande échelle de la RIFAMPICINE selon les règles de l'association des antituberculeux, a fait apparaître et surtout dans les séries françaises, des accidents hépatiques de fréquence très variable, mais parfois sérieux. Leur existence fait prendre en considération les implications métaboliques de ce médicament. Le problème n'est pas d'ailleurs particulier à la RIFAMPICINE, mais il est peut-être plus facile de l'aborder dans ce cas, du fait des nombreuses études qu'elle a suscitées.

Le rôle des tares viscérales préexistantes est souligné par tous les auteurs dans la survenue de ces accidents hépatiques. Parmi ces tares, l'éthylisme et notamment la cirrhose hépatique, sont au premier plan.

De nombreux cas d'ictère rapportés jusqu'à présent au cours des traitements par la RIFAMPICINE, et en particulier ceux ayant évolué défavorablement, comportaient soit une cirrhose, soit un éthylisme, soit des perturbations préexistantes des fonctions hépatiques.

Dès le début de l'expérimentation clinique de la RIFAMPICINE, BERGAMINI (7) et ESPIE (25) avaient signalé ces incidents qui survenaient la plupart du temps au cours des trois premières semaines de traitement.

Les manifestations digestives à type de nausées, de vomissements, sont relativement fréquentes. Les ictères représentent l'accident majeur, mais leur fréquence est très variable selon les différentes statistiques.

Certains, comme WEILL et GYSELEN (60-34), sur des séries respectives de 52 et 59 malades, n'en ont pas observé. D'autres, au contraire, en ont constaté en proportion variable ; 5 ictères sur 51 malades traités (MORERE (41)) ; 12 ictères sur 50 malades traités dont 4 morts (LESOBRE - 38).

Cette dernière statistique est particulièrement impressionnante puisqu'elle fait état de taux spécialement élevés de morbidité chez des malades n'ayant il est vrai, subi aucune sélection biologique avant traitement. Ces observations doivent toutefois être interprétées avec la plus grande prudence, comme dans tous les cas où l'on soupçonne une étiologie médicamenteuse à un ictère ou à une perturbation fonctionnelle hépatique importante.

Mais les problèmes que nous ont posés ces malades, confrontés avec la valeur thérapeutique indiscutable et considérable de la RIFAMPICINE, nous ont amenés à envisager une étude plus précise de la toxicité éventuelle de cette drogue et à mettre au point un protocole de surveillance biologique, chez l'insuffisant hépatique, qui nous permette de contrôler plus sûrement l'état fonctionnel hépatique des malades avant décision thérapeutique et en cours de traitement. Grâce à certaines précautions, on peut, sinon éviter complètement les accidents, du moins en réduire le risque, sans se priver de ce médicament antituberculeux d'une puissance remarquable et de tout premier plan.

Cette étude s'applique à l'administration de la RIFAMPICINE, associée en polythérapie à d'autres médications antituberculeuses, chez les insuffisants hépatiques.

En effet, comme il a été signalé plus haut, c'est dans cette catégorie de malades que l'on a signalé la majorité des accidents et les accidents les plus graves. D'autre part, les insuffisants hépatiques tuberculeux représentent une proportion non négligeable des tuberculeux en France, ce qui situe l'importance du problème.

Bien que des ictères aient été observé aussi bien pour une posologie quotidienne de 600 mg que pour 900 mg, il semble y avoir corrélation entre la dose quotidienne et les effets secondaires, et plus précisément, entre les taux sériques et les effets secondaires.

Connaissant le métabolisme hépatique, l'élimination biliaire et le phénomène de désacétylation de la RIFAMPICINE au niveau du foie, ceci nous a amené à penser que la cléarance de la RIFAMPICINE, c'est-à-dire le volume de sang épuré par unité de temps, devait être moindre chez l'insuffisant hépatique que chez le sujet à foie sain.

Nous avons donc voulu vérifier que l'administration de doses faibles de RIFAMPICINE chez l'insuffisant hépatique, provoquait des taux de Rifampicinémie identiques à ceux observés chez les sujets sains traités par des doses plus élevées. Ainsi, il pourrait sembler possible de considérer les accidents éventuels comme une idiosyncrasie, c'est-à-dire une sensibilité individuelle et imprévisible des patients à la drogue, tout en ayant des concentrations sanguines parfaitement thérapeutiques et efficaces.

Par ailleurs, il a été constaté depuis plusieurs années déjà, chez les malades en traitement prolongé par la RIFAMPICINE, une tendance à la réduction des taux plasmatiques en fonction du temps, le fait pouvant être expliqué par la stimulation des enzymes phamaco-métabolisants qui ont leur siège surtout dans les microsomes hépatiques.

Cette stimulation a été constatée dans le cas de plusieurs médicaments et en particulier pour ceux qui sont métabolisés par le foie.

Nous avons voulu savoir quel était le degré d'induction enzymatique dont était capable l'insuffisant hépatique. Aussi nous avons procédé à des dosages de Rifampicinémie après un mois de traitement et nous les avons comparé aux taux initiaux.

Avant de présenter nos observations, nous ferons un rappel des principales caractéristiques physico-chimiques de la RIFAMPICINE et de son métabolisme.

o0o

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA RIFAMPICINE

La découverte des RIFAMYCINES provient de l'étude d'un actinomycès : Streptomyces Méditerranéi, receuilli sur les pins maritimes dans le VAR en 1957.

A partir des produits de fermentation de ce streptomyces, de nombreux antibiotiques ont été isolés.

Les premiers à être isolés à l'état cristallisé sont la RIFAMYCINE B en 1959 (P. SENSI et Coll.), puis les RIFAMYCINES O et S. En 1960, la RIFAMYCINE SV (Rifocine) a été isolée après hydrolyse et réduction de la RIFAMYCINE B instable.

A partir de ces substances naturelles, toute une série de dérivés hémi-synthétiques ont été obtenus, tels la RIFAMYCINE M14 et la RIFAMPICINE ou RIFAMYCINE A. M. P. en 1964, grâce aux travaux de N. MAGGI, SENSI, FURESZ, PALLANZA, ARIOLI.

Toutes ces substances se caractérisent par une activité antibiotique à effet bactéricide et large streptre d'activité portant sur les Coccis Gram positifs, certains bacilles Gram négatifs, et les Mycobactérium Tuberculosis.

Toutes les RIFAMYCINES sont actives sur le Bacille de Koch mais la RIFAMPICINE constitue l'agent antituberculeux le plus précieux du fait de son cycle entéro-hépatique, des concentrations sériques élevées obtenues et de son activité par voie buccale.

I - STRUCTURE DE LA RIFAMPICINE

Les RIFAMYCINES présentent une structure différente de celle des autres antibiotiques.

Elles sont constituées d'une longue chaîne aliphatique cyclisée sur un noyau naphtohydroquinonique chromophore.

En ce qui concerne le noyau naphtalénique, il présente toujours :

- deux groupements phénoliques libres en 1 et 8,
- un groupement méthyl fixé en 7,
- un cycle lactonique lié au noyau naphtalénique en 5 et 6.

La chaîne aliphatique est liée au noyau aromatique :

- par un groupement lactamique se fixant en 2 sur le noyau A,
- et par un groupement éthéroxyde se liant au cycle β lactamique solidaire du noyau B.

Les doubles liaisons comprises entre C15 et C20, sont indispensables à l'activité antibiotique.

Les principales modifications intéressant les dérivés naturels ou hémi-synthétiques retenus en thérapeutique portent généralement sur le cycle A ou sur l'azote lactamique fixé en 2.

Les radicaux, R1, R2 et R3 pour la RIFAMPICINE sont les suivants :

R1 = OH

R2 = CH - N - - CH3 (chaîne Piperasinique)

R3 = H

La RIFAMPICINE est donc l'hydrazone 3 (4 Méthyl - I Piperzinyl - iminométhyl) de la RIFAMYCINE SV, pour laquelle les radicaux sont respectivement :

R1 = OH

R2 = H

R3 = H

II - MODE D'ACTION ET STRUCTURE

L'activité bactéricide particulièrement élevée de la RIFAMPICINE est liée à une action tout à fait originale du produit, différente de celle des autres antibiotiques : la RIFAMPICINE, comme les autres RIFAMYCINES, bloque la synthèse des protéines bactériennes, en s'opposant à l'action de l'A. R. N. polymérase, enzyme nécessaire à la synthèse de l'A. R. N. messager.

En effet, on peut distinguer les antibiotiques qui agissent sur la paroi cellulaire comme les Pénicillines ou les Céphalosporines et les antibiotiques qui agissent sur la croissance des cellules bactériennes. C'est le cas de la plupart des antibiotiques qui interviennent généralement sur la synthèse intracellulaire des protéines ou des acides nucléiques. L'A. D. N. supporte et transmet les caractères d'individualité, de spécificité et d'hérédité. Il se renouvelle continuellement à partir de précurseurs en présence d'A. D. N. Polymérase en vue de la croissance et de la division cellulaire (phénomène de duplication et de replication). De même l'A. R. N. se forme à partir de l'A. D. N. en présence d'A. R. N. Polymérase. Ceci nécessite la synthèse d'un A. R. N. messager qui contient et transmet l'information génétique d'une petite fraction d'A. D. N. C'est ce qu'on appelle la transcription.

La synthèse protéique s'effectue au niveau des Ribosomes. L'A. R. N. messager qui transmet l'information assure l'agencement de la molécule synthétisée : c'est la translation.

La plupart des antibiotiques, tel le Chloramphénicol, les Tetracyclines, la Streptomycine agissent au niveau de la translation exerçant donc une action directe sur la synthèse protéique au niveau des Ribosomes.

D'autres antibiotiques agissent au niveau de la Replication et de la Transcription : c'est le cas des actinomycès.

L'action des RIFAMYCINES porte sur l'inhibition de la synthèse de l'A. R. N., A. D. N. dépendant et il s'agit donc d'une inhibition au stade de transcription et non pas au stade ribosomal.

La synthèse de l'A. D. N. se poursuit à un degré progressivement plus faible après blocage de la synthèse de l'A. R. N., montrant ainsi que les RIFAMYCINES n'interviennent pas directement sur la synthèse de l'A. D. N.

On a pu déterminer sur des fractions purifiées d'A. R. N. polymérase d'Escherichia Coli que les RIFAMYCINES inhibaient la synthèse de l'A. R. N. par action sur l'A. R. N. polymérase, cette inhibition correspondant à la formation de complexes stables avec l'enzyme dans des conditions bien définies.

Les bactéries résistantes sont celles qui ne forment pas ces complexes et conservent donc toute leur activité.

L'action de la RIFAMPICINE, véritable inhibition de la Transmission de l'information biologique n'intéresse que les bactéries. La RIFAMPICINE ne possède pas, en effet, d'activité sur l'A. R. N. polymérase des cellules animales.

III - CARACTERISTIQUES PHYSIQUES

La RIFAMPICINE de poids moléculaire 822 se présente sous forme d'une poudre cristalline, inodore, de couleur rouge brun, stable à température ambiante, soluble dans le méthanol, le chloroforme et d'autres solvants organiques.

Sa solubilité dans l'eau varie selon le pH : ainsi la RIFAMPICINE est peu soluble dans l'eau à un pH supérieur à 6. Elle l'est beaucoup plus à un pH inférieur.

En milieu acide, la RIFAMPICINE est stable. Ce fait est important quand on sait qu'elle est administrée par voie orale.

En milieu neutre et surtout alcalin, le composé est oxydé en quinone.

L'activité microbiologique de la RIFAMPICINE dans le sérum n'est pas altérée après conservation à 4° pendant vingt jours et à la température ambiante pendant sept jours.

Enfin, il faut signaler que sa stabilité varie selon les milieux. Ainsi, comme nous le verrons, les chiffres de concentrations minimales inhibitrices lors des études bactériologiques sont différents selon le milieu utilisé.

IV - ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE EXPERIMENTALE

I - In vitro :

L'étude bactériologique établie pour la RIFAMYCINE SV. fut poursuivie pour la RIFAMPICINE et d'autres dérivés. Les caractères particuliers de la RIFAMPICINE imposent de réserver sa puissante activité antibiotique au traitement de la tuberculose. Pour cet antibiotique, la concentration minima inhibitrice pour mycobactérium tuberculosis varie beaucoup selon la technique mise en oeuvre.

- en milieu liquide de YOUMANS, elle est de 0,005 à 0,5 µg/ml,
- en milieu solide, toutes les souches tuberculeuses sont généralement sensibles pour des concentrations de 5 à 10 µg/ml sur milieu de HEROLD, de 5 µg/ml en milieu de LOEWENSTEIN.

La C. M. I. varie également en fonction du pH du milieu : elle est 5 fois plus faible en pH acide qu'en pH neutre.

Grumbach et Rist ont étudié le pouvoir bactéricide in vitro de la Rifampicine en milieu liquide de DUBOS.

Avec un ensemencement de 10^6 bacilles par ml et à la concentration de RIFAMPICINE de 1 µg/ml, une bactéricidie totale est obtenue en 20 jours, sans apparition de bacilles résistants.

A des concentrations plus faibles de RIFAMPICINE : 0, 50 µg ou 0, 25 µg/ml, la bactéricidie est lente et on note l'apparition et le développement de germes résistants.

A titre de comparaison, l'I. N. H. à la concentration de 1 µg/ml permet d'obtenir une bactéricidie aussi rapide dès les premiers jours, mais ce résultat est vite annulé par l'apparition dès le 7ème ou 10ème jour du développement de mutants résistants.

La recherche de la sensibilité des bacilles tuberculeux et de la proportion des mutants résistants a montré sur milieu de LOEWENSTEIN que pour une concentration de RIFAMPICINE de 500 µg/ml, la proportion de mutants résistants était très faible, de l'ordre de 1 pour 10^8 bacilles.

Dans des conditions analogues, la proportion des mutants résistants à l'I. N. H. ou à la STREPTOMYCINE est toujours beaucoup plus élevée.

Il apparait ainsi, qu'une population bacillaire ne contient que de très rares bacilles résistants d'emblée.

Par contre, leur résistance est élevée et explique que lorsqu'une résistance à la RIFAMPICINE apparait, elle est vite totale et se situe à un niveau élevé. Il s'agit d'une résistance précoce de type "one step".

Il est également intéressant de noter qu'il n'existe pas de résistance croisée entre la RIFAMPICINE et d'autres antibiotiques.

GRUMBACH et RIST (32) ont pu ainsi proposer, à partir de ces travaux, des critères de résistance, en milieu de LOEWENSTEIN, selon la méthode des proportions telle qu'elle est utilisée habituellement.

Signalons pour mémoire, que la RIFAMPICINE exerce un effet bactéricide élevé sur les cocci gram + (Staphylocoque - Streptocoque) et également sur de nombreux bacilles gram négatifs (Eschenichia Coli - Proteus - Pseudomonas - Aeruginosa).

La RIFAMPICINE exerce également sur les staphylocoques un effet de bactériopause : soumis pendant 6 heures à l'effet de la RIFAMPICINE et soustraits à cet effet les staphylocoques ont une croissance très retardée par rapport à celle de souches normales pendant une durée de 8 heures.

Ceci correspond vraisemblablement à une fixation relativement stable de l'antibiotique à l'intérieur de la bactérie. Pour la plupart des staphylocoques, la C. M. I. est inférieure à 0,12 mg/ml.

II - In vivo :

L'étude bactériologique de la RIFAMPICINE révèle une activité antituberculeuse supérieure à celle de la STREPTOMYCINE et au moins équivalente à celle de l'I. N. H. chez l'homme.

Nous pouvons rappeler que les travaux de GRUMBACH et RIST chez la souris, qui contrairement au cobaye, concentre des taux sériques de RIFAMPICINE aussi élevés que ceux de l'homme.

Les traitements abortifs consistent à administrer le médicament dans le lendemain de l'inoculation.

Au 25ème jour, les souris traitées par la RIFAMPICINE à la dose de 15 mg/kg par jour, per os, sont toutes en vie et leurs poumons ne contiennent aucune lésion tuberculeuse, alors que les témoins non traités sont morts.

Dans les traitements curatifs, le traitement de la tuberculose est commencé le 14ème jour après l'inoculation, lorsqu'une colonisation très dense envahit les poumons.

Dans ces conditions, en monothérapie, la RIFAMPICINE administrée seule à la dose de 25 mg/kg/jour, stérilise les poumons dans 80% des cas en 3 mois.

Aux mêmes doses, avec l'I. N. H., on voit se développer des bacilles résistants et à 3 mois, tous les poumons restent bacillifères.

A la dose de 25 mg/kg, la RIFAMPICINE possède une activité initiale identique à celle de l'I. H. N., mais à longue échéance, son efficacité est bien meilleure. De même qu'In Vitro, pour des concentrations habituelles, la proportion de mutants résistants de Mycobactérium tuberculosis demeure basse, généralement dix à cent fois plus faible que pour l'I. N. H. ou la STREPTOMYCINE, ces mutants étant d'emblée d'une résistance très élevée.

Ces considérations orientent l'emploi thérapeutique et les conditions d'utilisation : malgré son activité antibiotique générale, la RIFAMPICINE est réservée au traitement de la tuberculose et la monothérapie est proscrite pour limiter les effets de résistance.

En bithérapie avec RIFAMPICINE et I. N. H. à la dose de 25 mg/kg pour chacun de ces deux médicaments, la stérilisation du poumon et de la rate est totale sur l'ensemble des souris tuberculisées et sacrifiées au terme du 4ème mois.

De tels résultats restent exceptionnels avec d'autres associations thérapeutiques.

Ainsi, la RIFAMPICINE apparait donc, expérimentalement, douée d'une remarquable activité bactéricide à condition d'être employée à dose suffisante.

o0o

METABOLISME DE LA RIFAMPICINE

La RIFAMPICINE, lors de sa découverte, a suscité un intérêt comparable à celui qui avait provoqué, en son temps, l'avènement de l'ISONIAZIDE.

Le fait est d'autant plus remarquable, qu'elle venait après une longue série de médications diverses qui se révèlaient assez décevantes à l'usage et se rangeaient finalement bien en retrait de l'antibiotique inégalé que restait l'I. N. H.

Les applications cliniques, maintenant très nombreuses, n'ont fait que confirmer les données initiales.

Plusieurs symposiums internationaux (BALE : 1er novembre 1968 ; PARIS : 25-26 janvier 1969 ; LOUVAIN : 10-11 mars 1969...) et la publication de longues séries de malades traités, permettent de la situer, du point de vue de l'efficacité thérapeutique, au moins sur le plan de l'I.N.H., et pour certains en toute première place.

On a beaucoup parlé des accidents digestifs de la RIFAMPICINE, en mettant l'accent sur une éventuelle toxicité hépatique.

Comme chaque fois que l'attention générale est attirée sur un ou plusieurs effets indésirables d'un nouveau médicament, les publications se multiplient rapportant de tels effets et on risque ainsi, d'en surestimer la fréquence.

Avant de faire une mise au point sur l'éventuelle toxicité expérimentale ou clinique de la RIFAMPICINE, nous allons voir maintenant ce que l'on sait actuellement de son métabolisme.

A côté des recherches effectuées par H. KEBERLE, SCHMIT et H.G. MEYER-BRUNOT (37), à l'aide de RIFAMYCINES marquées au carbone 14 et au tritium, les déterminations des taux de RIFAMPICINE par une méthode microbiologique dans le sang, la bile et les urines, représentent le moyen d'approche le plus couramment utilisé.

La RIFAMPICINE est administrée par voie orale. En effet, sa préparation a donné la première fois un médicament de la série des RIFAMYCINES, très aisément absorbable par la voie gastro-entérique.

I - Son absorption par le tube digestif est rapide et pratiquement totale à la 24ème heure.

Les comparaisons des taux sanguins de RIFAMPICINE selon que l'administration est faite par voie intraveineuse ou par voie orale en apportent la preuve.

Les taux sanguins sont sensiblement les mêmes dans les deux cas à partir de la 3ème heure chez le chien recevant de la RIFAMPICINE marquée, et ces taux évoluent parallèlement jusqu'à la 24ème heure.

Presque tous les auteurs s'accordent pour reconnaître qu'il est préférable d'administrer la RIFAMPICINE à jeûn, dans le but de réaliser des taux plasmatiques plus élevés.

En effet, l'absorption par le tube digestif est influencée par la prise d'aliments. Elle est beaucoup plus élevée à jeûn.

Il apparait donc nécessaire d'administrer la RIFAMPICINE loin des repas, au moins 1 heure avant ou après la prise de toute alimentation.

La RIFAMYCINE S.V., précurseur de la RIFAMPICINE est peu absorbée par la muqueuse intestinale, et la faible fraction parvenue au foie est immédiatement et définitivement éliminée par la bile.

La RIFAMPICINE, quant à elle, est véhiculée jusqu'au foie, par le système Porte, puis par les veines sus-hépatiques, gagne la circulation générale où on peut la doser.

II - Dans le sang, la RIFAMPICINE se fixe en grande partie aux lipoprotéines plasmatiques.

La conduite pharmacocinétique des médicaments était d'abord jugée en contrôlant simplement les taux plasmatiques en fonction de la dose et du temps.

Ensuite, on se rendit compte que les médicaments sont toujours fixés dans une proportion plus ou moins élevée, par les protéines et qu'il est nécessaire de doser séparément la fraction qui échappe à cette fixation et qui est en mesure de diffuser dans les tissus.

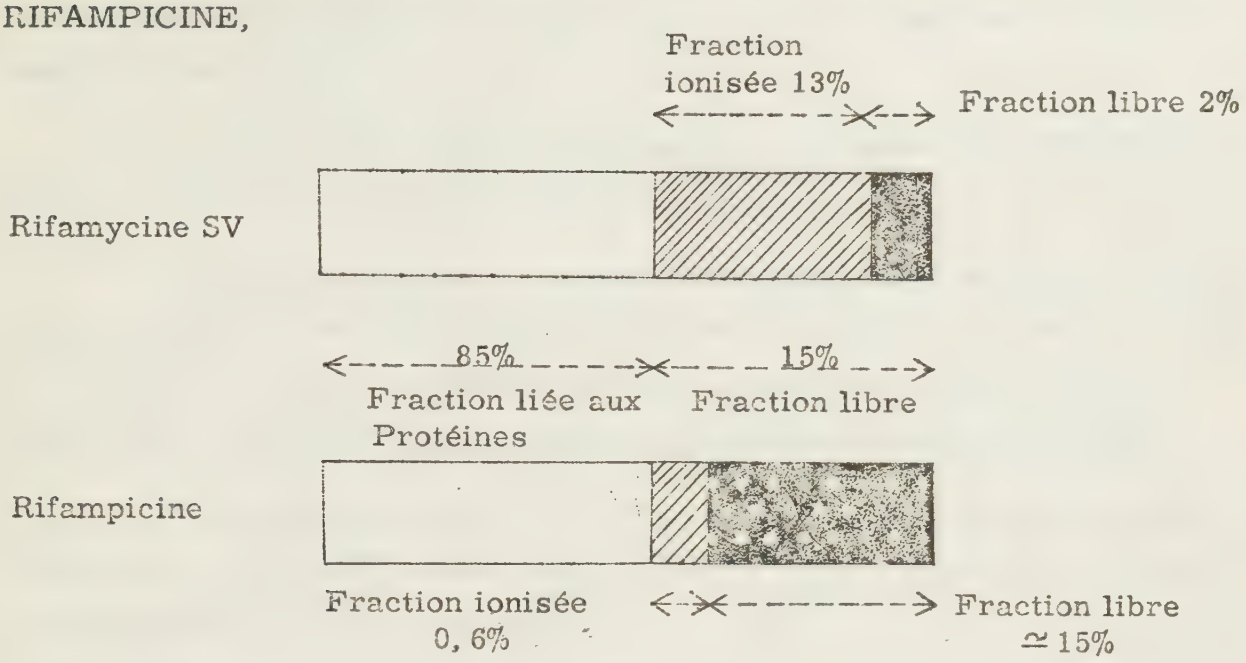
Une autre distinction est indispensable même pour la fraction jusqu'ici considérée libre et qui peut être incapable de se répandre dans les tissus ; il faut considérer le rapport entre les propriétés lipophiles et hydrophiles de la molécule.

Une prédominance du lipotropisme est très utile pour franchir la barrière des membranes cellulaires, tandis qu'une hydrophilie excessive ne l'est pas du tout.

Dans des conditions expérimentales identiques, un facteur peut influencer, dans une large mesure, le lipotropisme : c'est le degré de dissociation électrolytique que subit le médicament dans l'organisme, c'est-à-dire à pH 7, sachant que les ions sont très peu lipophiles.

La RIFAMYCINE S.V. et la RIFAMPICINE ont toutes les deux un degré de fixation protéique de l'ordre de 80 - 85%, mais il y a une grande différence dans la fraction qui n'est pas fixée : celle-ci, est à peu près entièrement ionisée dans le cas de la RIFAMYCINE S.V., tandis qu'elle ne l'est pas du tout dans le cas de la RIFAMPICINE.

Il s'ensuit que cette fraction libre est presque toute active pour la RIFAMPICINE,



ce n'est pas le cas de la RIFAMYCINE S. V.

Cette fraction libre représente la partie libre et active du produit qui passe dans les tissus où elle diffuse.

III - La diffusion a été particulièrement étudiée chez la souris avec la RIFAMPICINE marquée.

Elle est identique chez le chien et chez l'homme.

Grossièrement, les tissus et les milieux biologiques peuvent être séparés en trois groupes selon leur pouvoir de concentration de la RIFAMPICINE.

Le premier groupe comprend les tissus et les milieux dans lesquels la concentration est beaucoup plus basse que dans le sang : dans ce groupe, se trouvent des organes riches en lipides, comme le cerveau, les nerfs sciatiques, les testicules, les tissus adipeux, le liquide céphalo-rachidien, l'humeur acqueuse, la salive, le lait, les épanchements pleuraux et péritonéaux.

Le second groupe représente les organes dans lesquels les concentrations de RIFAMPICINE sont les mêmes ou un peu supérieures à celle trouvée dans le sérum.

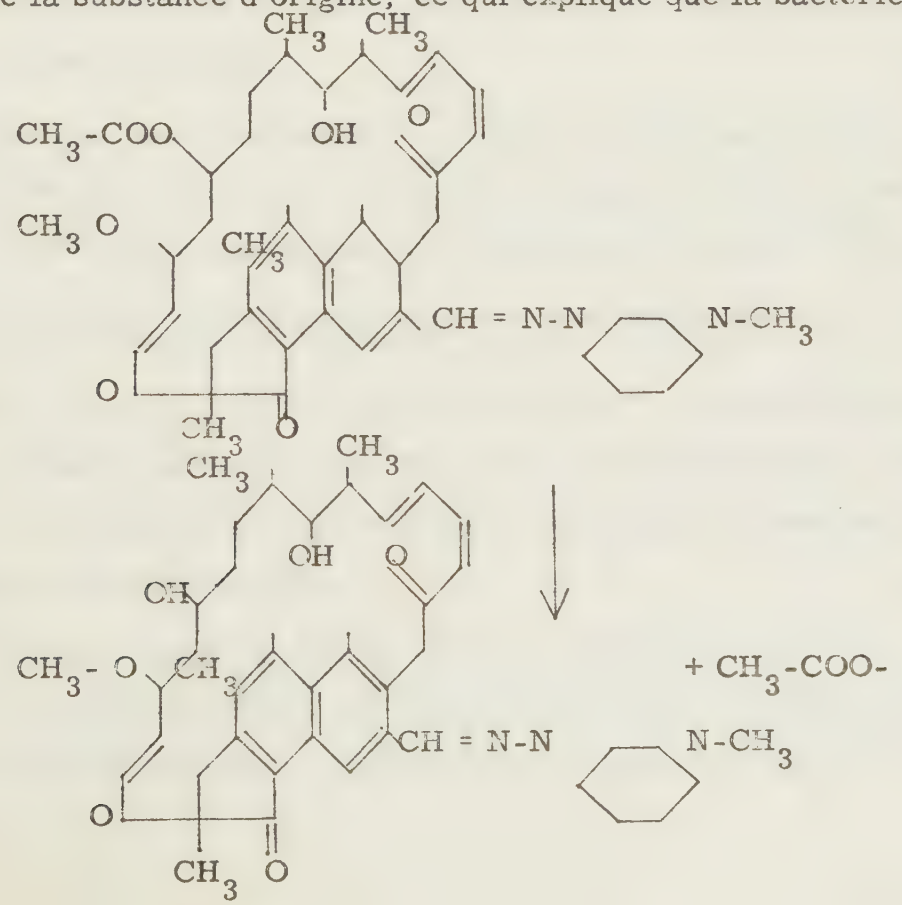
La plupart des tissus appartiennent à ce groupe, ceci objectivant la bonne affinité tissulaire de la RIFAMPICINE.

Le troisième groupe comprend les organes dans lesquels on trouve une concentration particulièrement élevée de la drogue : par exemple, celle-ci est, dans la glande lacrymale, huit fois, dans le foie, sept à dix fois, dans la bile, cinquante à cinq cents fois plus élevée que dans le sérum.

IV - Le catabolisme de la RIFAMPICINE se fait essentiellement dans le foie, où le médicament subit une série de dégradations aboutissant à la formation de divers métabolites.

Le métabolite le plus important est la forme désacétylée dont la concentration hépatique augmente progressivement en fonction du temps.

La RIFAMPICINE désacétylée conserve les mêmes propriétés bactéricides que la substance d'origine, ce qui explique que la bactéricidie



soit maintenue au cours des traitements prolongés, malgré la baisse de la concentration plasmatique de la substance pure.

V - L'élimination urinaire des métabolites et en particulier du produit désacétylé est peu importante et concerne environ 20% de la quantité absorbée.

Ceci permet sa prescription chez les insuffisants rénaux sans redouter une accumulation sanguine.

VI - Métabolisme hépatique - l'excrétion de la RIFAMPICINE se fait essentiellement par la bile dans la proportion de 80% puis par les fécès qui se colorent en rouge brun.

Ces données ont été confirmées chez l'homme dans des conditions presque expérimentales chez des sujets opérés des voies biliaires et porteurs d'un drain de KEHR.

D'après les résultats observés par ACOCELLA (1) chez cinq sujets et FURESZ (28), la concentration biliaire atteint 4 à 6 heures après l'ingestion de taux 10 à 20 fois supérieurs aux taux sanguins et se maintient pendant plusieurs heures en plateau.

Il semble que la saturation de l'excrétion biliaire soit atteinte chez l'homme assez vite, à partir de l'ingestion de 300 mg, l'administration de 450 mg de RIFAMPICINE ne modifiant pas sensiblement les taux biliaires.

Il existe un cycle entéro-hépatique de la RIFAMPICINE.

En effet, on avait remarqué que ce dérivé de la RIFAMYCINE S.V., présentait une conduite paradoxale par rapport à la substance mère : celle-ci est plusieurs fois plus active que lui in vitro, tandis que le nouveau dérivé est beaucoup plus actif in vivo.

Par exemple, sur le bacille de Koch, l'activité in vitro de la RIFAMYCINE S.V., est de l'ordre de 0,05 µg/ml, tandis que celle de la RIFAMPICINE est seulement de 0,5 µg/ml (dix fois moins élevée) ; au

contraire, l'activité thérapeutique sur le cobaye inoculé de B.K. exige plus de 180 mg/kg de RIFAMYCINE S.V., tandis que une dose de 40 mg/kg est suffisante dans le cas de la RIFAMPICINE.

Il en est de même chez l'homme atteint de tuberculose : 10 mg/kg de RIFAMPICINE par voie buccale sont plus actifs que 40 mg/kg de RIFAMYCINE S.V. par perfusion intraveineuse.

Il était évident que cette divergence entre les deux médicaments devait être causée par des propriétés pharmacocinétiques différentes et beaucoup plus favorables dans le cas de la RIFAMPICINE.

Ces substances sont éliminées toutes les deux par le foie à la même vitesse, mais la RIFAMYCINE S.V. qui n'est presque pas absorbable par la muqueuse gastro-entérique, une fois éliminée est perdue irrémédiablement.

Au contraire, une fraction considérable de la RIFAMPICINE éliminée dans la bile est réabsorbée par le tube digestif et peut engendrer un cycle entéro-hépatique qui prolonge remarquablement le séjour dans l'organisme.

L'administration à l'homme de la désacétyl-rifampicine a prouvé qu'elle était aussi absorbée au niveau de la muqueuse intestinale, mais elle est alors éliminée pratiquement en totalité par la bile, et l'on en retrouve que des traces dans le sérum, ce qui condamne l'utilisation, un instant envisagée, de ce composé lui-même en thérapeutique.

Le cycle entéro-hépatique apparait ainsi plus complexe : seule la partie non désacétylée de la RIFAMPICINE éliminée par la bile et résorbée au niveau de la muqueuse intestinale contribue au maintien des taux sanguins.

Lorsque toute la RIFAMPICINE est désacétylée, le cycle se poursuit jusqu'à élimination totale (la partie réabsorbée étant chaque fois plus faible), mais pratiquement sans passage dans la circulation générale. Ce fait explique la chute rapide des taux sanguins après la sixième heure chez les individus au parenchyme hépatique intact.

Pour ce qui est des expériences animales, on a pu mettre en évidence que la désacétyl-rifampicine était modérément absorbée par voie orale chez le rat et le chien.

Chez ce dernier, la RIFAMPICINE n'est désacétylée que partiellement, de sorte que sa réabsorption est continue et qu'elle conserve des concentrations sanguines élevées et prolongées.

Cela pourrait expliquer les différences de vitesse de chute des taux sériques entre les différentes espèces animales et l'homme.

Tout cela pourrait avoir une influence considérable sur la toxicité de la RIFAMPICINE, puisque S. FURESZ et Coll. (29) ont constaté quelques signes modiques d'intolérance aux doses les plus élevées chez le chien (à savoir 15 mg/kg tous les jours pendant six mois) et un manque quasi absolu de toxicité chez l'homme.

On peut ainsi envisager que, chez l'insuffisant hépatique, par le mécanisme d'une baisse du pouvoir de désacétylation, on puisse faire apparaître une toxicité relative de l'antibiotique par le maintien de taux sérique plus élevés que chez le sujet normal, si on utilise les mêmes doses.

Dans une série de travaux poursuivis depuis 1966, CURCI (21) s'est attaché à l'étude des modalités de l'élimination biliaire de la RIFAMPICINE chez le rat et le cobaye. Il a en particulier établi les points suivants :

1) - la capacité d'excrétion du foie apparaît saturée à partir des doses de 40 mg/kg et les taux sanguins montent alors rapidement ;

2) - des phénomènes de compétition avec certaines substances peuvent interférer tant au niveau de l'absorption intestinale que de l'élimination biliaire.

   - au niveau de l'absorption intestinale les opacifiants biliaires administrés par voie orale sont absorbés préférentiellement à la RIFAMPICINE et abaissent les taux sanguins de celle-ci. Un phénomène analogue est observé avec leur absorption pendant la période digestive.

- au niveau de l'élimination biliaire les opacifiants administrés par voie intraveineuse (Biligrafin) prennent également le pas sur la RIFAMPICINE et les taux sanguins de celle-ci sont augmentés.

Par contre, la RIFAMPICINE est éliminée préférentiellement à la B. S. P. introduite par voie veineuse et augmente la rétention de celle-ci.

Il existe également un phénomène de compétition entre Bilirubine et RIFAMPICINE.

Le mécanisme de l'élimination biliaire de la RIFAMPICINE est problématique : la RIFAMPICINE pénètre dans la cellule hépatique, mettant peut être en jeu un système enzymatique au pôle vasculaire. Elle subit dans la cellule des transformations dont la plus importante est la désacétylation qui n'est cependant pas indispensable à son élimination.

Il n'y a pas semble-t-il de glycuro-conjugaison.

Enfin, au pôle biliaire, pourraient intervenir d'autres enzymes.

Un dernier point n'est pas encore éclairci : c'est le niveau de la compétition entre bilirubine, brome-sulfone-phtéléine et RIFAMPICINE.

Nous verrons plus loin que des ictères à bilirubine libre, ont été décrits avec la RIFAMYCINE S.V., ce qui laisse supposer plusieurs mécanismes : défaut de pénétration intra-hépatocytaire de la bilirubine au pôle vasculaire de l'hépatocyte (compétition au niveau du système enzymatique assurant la pénétration dans la cellule hépatique), ou défaut de la glycuro-conjugaison de la bilirubine.

De même, dans le cas de la RIFAMPICINE, les phénomènes de compétition, après administration d'une dose unique de 600 mg se traduisant concrètement par une importante diminution de l'épuration plasmatique de la B. S. P. dès la première heure après l'ingestion et une augmentation modérée de la Bilirubinémie.

La précocité de ces anomalies, pourrait suggérer que la compétition s'exerce sur la première étape du transfert hépatocytaire des anions organiques. C'est-à-dire, la captation.

Ce type de compétition est actuellement connu pour diverses drogues, comme le bunamiodyl, les extraits de fougère mâle, la novobiocine. On peut les interpréter comme une compétition s'exerçant sur les éventuels transporteurs à travers la membrane d'entrée dans l'hépatocyte. Dans ce cas, il faut simplement admettre que ce sont les mêmes transporteurs qui se chargent des différents anions organiques en cause, c'est-à-dire essentiellement les drogues responsables, la B. S. P. et la bilirubine.

Une autre hypothèse fondée sur des faits de connaissance plus récente consisterait à situer la compétition sur les protéines spécifiques acceptant et donc concentrant les anions organiques dans la cellule hépatique.

Les compétitions pour la captation hépatocytaire ne semblent qu'exceptionnellement capables de produire à elles seules des ictères cliniques. Cela n'a guère été observé qu'avec la novobiocine.

Mais ce produit, outre son action sur la captation, est capable in vitro d'inhiber la conjugaison de la bilirubine.

Il n'a pas été observé d'inhibition de ce type avec la RIFAMPICINE.

L'augmentation de la bilirubine sérique constatée après administration unique de RIFAMPICINE porte sur les deux fractions, conjuguée et non conjuguée : au moins chez les cirrhotiques, l'augmentation de la bilirubine conjuguée est nette.

Ce fait diffère des résultats obtenus avec la novobiocine, où seule la fraction libre augmente. L'apparition de bilirubine en partie conjuguée après RIFAMPICINE s'accorde avec l'absence d'inhibition de la glycuronyltransférase.

D'ailleurs, la très grande majorité des ictères imputés à la RIFAMPICINE, sont des ictères à bilirubine mixte.

VII - Taux sériques

La destinée de la RIFAMPICINE dans l'organisme est successivement considérée dans le sang, dans différents viscères, dans ses voies d'excrétion. Les taux sériques de RIFAMPICINE ont été étudiés par de nombreux auteurs.

La concentration plasmatique de la RIFAMPICINE est calculée selon la méthode de HEATLEY, modifiée par Y. CHABBERT et BOULINGRE, méthode que nous reverrons plus loin dans le protocole de notre expérimentation.

Le principe consiste à mesurer autour de disques imbibés du sérum à tester, l'aire d'inhibition d'une culture bactérienne homogène en couche mince de gélose. Les germes tests utilisés sont selon les cas, Sarcina lutéa (sensibilité : 0,1 µg/ml) ou Bacillus subtilis (sensibilité : 1 µg/ml).

1) - Chez l'animal

a) - Les résultats obtenus après administration unique par voie buccale ont été les suivants :

- chez le rat : le taux maximum de Rifampicinémie se situe vers la deuxième heure après la dose de 5 à 10 mg/kg ;

- chez la souris : GRUMBACH et RIST ont trouvé des taux proches de ceux trouvés chez l'homme :

après une dose unique de 10 mg/kg : - 6,15 µg/ml pour la souris,
- 8, 8 µg/ml chez l'homme,

c'est la raison pour laquelle, cet animal a si souvent été choisi pour des études toxicologiques de la RIFAMPICINE.

- chez le cobaye : les taux sont bas par rapport à d'autres espèces : entre 0,5 et 0,2 µg/ml pour des doses de 10 mg/kg ;

- chez le chien, au contraire, comme nous l'avons déjà vu, les taux sont supérieurs à ceux de la majorité des espèces étudiées.

Chez le chien, la demi-vie de la RIFAMPICINE est supérieure à celle déterminée chez les autres animaux, la demi-vie étant le délai nécessaire à la disparition de la moitié d'une dose introduite en une seule fois dans l'organisme. En effet, chez le chien, la RIFAMPICINE n'est désacétylée que partiellement et ainsi sa réabsorption est continue et les taux sanguins supérieurs.

b) Après administration prolongée pendant plusieurs jours :

- chez le rat, on a constaté une tendance à la diminution des taux observés précédemment ;

- chez le chien, cette tendance est moins marquée ou absente.

Enfin, il faut noter que chez les animaux recevant de la Bromesulfomephtaléine ou du Biligrafin, les taux sériques de RIFAMPICINE sont beaucoup plus élevés que chez les animaux témoins.

Ceci confirme la notion de compétition que nous avons déjà évoquée entre ces différents produits.

2) - Chez l'homme

Les taux de concentration publiés après administration de la même dose à des adultes présentent parfois des écarts, mais les courbes sont dans l'ensemble assez concordantes.

En général, la concentration maxima est obtenue deux à trois heures après l'absorption de la drogue. On observe, ensuite, une décroissance progressive jusqu' à la 24ème heure. La demi-vie de la RIFAMPICINE est de l'ordre de 3 à 4 heures.

Les études les plus faciles à comparer sont celles concernant d'administration de 600 mg par jour de RIFAMPICINE (2 gélules), soit environ 10 mg/kg, dose habituellement conseillée, en une seule prise, le matin à jeûn.

Pour pouvoir, en effet, comparer les différents résultats, il faut que la technique soit identique : méthode de dosage, mêmes heures de prélèvement, même fractionnement des doses.

A - PORVEN et CANETTI (52) ont étudié des taux sériques de RIFAMPICINE après une ingestion unique de 600 mg, per os, le matin à jeûn, chez 68 sujets.

- le taux moyen à la 3ème heure est de 15 µg/ml
- le taux moyen à la 6ème heure est de 9 µg/ml
- le taux moyen à la 12ème " est encore de 1 à 2 µg/ml.

PARROT et AUGIER et Coll. (51) ont trouvé les chiffres suivants chez 13 malades, pour la même prise de 600 mg :

- à la 3ème heure : 12 µg/ml
- à la 6ème heure : 5 µg/ml
- à la 9ème heure : 2 µg/ml.

ARIOLI, PALLANZA, S. FURESZ (2) publient, toujours pour la même dose :

- à la 2ème heure : 8,80 µg/ml
- à la 4ème heure : 7,43 µg/ml.

Y. CHABBERT (16) rapporte les résultats de son expertise effectuée à l'Institut Pasteur, après une posologie de 600 mg :

- à la 2ème heure : 17,6 µg/ml
- à la 4ème heure : 13,3 µg/ml
- à la 8ème heure : 5,36 µg/ml
- à la 12ème " : 3,64 µg/ml.

G. DECROIX, B. KREIS, Ch. SORS (23) dans les mêmes conditions trouvent le taux sérique moyen suivant, pour l'ensemble de 20 malades, soit :

- à la 3ème heure : 7,4 µg/ml.

On voit que certaines variabilités de ces taux s'observent selon les auteurs. Néanmoins, les taux sériques apparaissent toujours égaux et supérieurs à 100 fois à la concentration minima inhibitrice in vitro en milieu liquide.

B - Avec une dose de 900 mg.

M. BARIETY et Coll. (5) ont trouvé les taux suivants :

- à la 3ème heure : 16,2 µg/ml
- à la 8ème heure : 12,4 µg/ml.

G. DECROIX, B. KREIS, Ch. SORS (23) trouvent le taux sérique moyen de 13,3 µg/ml à la 3ème heure, soit un taux presque deux fois plus élevé que celui trouvé précédemment avec 600 mg.

C - La littérature est beaucoup plus pauvre sur la valeur des taux sériques obtenus avec une posologie plus faible, de l'ordre de 300 mg.

Y. CHABBERT (16) trouve chez deux malades, à la 4ème heure, des taux de 3, 6 et 7, 2 µg/ml.

FURESZ (28) trouve chez une dizaine de sujets, des taux variant entre 3 et 5, 5 µg/ml.

Y. de RAUTLIN de la ROY, F. PAITTE et G. MORICHEAU-BEAUCHANT (54) ont expérimenté cette posologie sur une échelle plus vaste puisqu'ils rapportent 583 dosages réalisés chez 87 tuberculeux.

Dans ces conditions, la dose en mg/kg est comprise entre 4 et 6 mg/kg.

La méthode de dosage employée est la méthode microbiologique de A. TACQUET (57), méthode de diffusion en gélose, à partir de cupules découpées dans le milieu et non de disques. Les taux observés dans ces conditions ont été les suivants :

- à la 3ème heure : 5,2 µg/ml
- à la 5ème heure : 3,8 µg/ml
- à la 8ème heure : 1,7 µg/ml.

Il s'agit de savoir si cette posologie réduite de 300 mg est efficace in vivo, chez l'homme, et si elle ne favorise pas l'apparition de mutants résistants.

CANETTI, LE LIRZIN et PORVEN (52) ont établi les dilutions inhibitrices minimales in vitro du sérum de l'homme aux doses thérapeutiques de 600 mg.

Ces auteurs constatent d'une part qu'à la 3ème heure, la D. I. M. de 95% des malades, mesurée in vitro en milieu de Youmans est égale ou inférieure à une dilution au 1/128ème de leur sérum et au 1/64ème à la 6ème heure.

D'autre part, ils mesurent les concentrations sériques de RIFAMPICINE, chez ces mêmes malades.

Elles sont comprises à la 3ème heure, entre 8 et 16 µg/ml dans 90% des cas et à la 6ème heure, entre 4 et 8 µg/ml chez 68% des malades.

		D. I. M.		TAUX
600 mg	3ème heure	1/128	⩽	8 - 16 µg/ml
	6ème heure	1/64	⩽	4 - 8 µg/ml.

La comparaison de ces résultats semble indiquer que la concentration sérique de RIFAMPICINE à la 3ème heure correspondant à cette dilution inhibitrice minimale serait comprise entre 8/128, soit 0,062 µg/ml et 16/128, soit 0,11 µg/ml.

Mais il s'agit toujours de valeurs calculées in vitro.

Il semble que la concentration sérique de 5,2 µg/ml de RIFAMPICINE retrouvée à la 3ème heure, pour une posologie de 300 mg, soit considérée comme une concentration sûrement efficace in vivo chez l'homme.

Par ailleurs, il n'a jamais été observé l'apparition de souches résistantes à la RIFAMPICINE chez les sujets ainsi traités.

D - Quelle que soit la posologie, plusieurs points méritent d'être notés :

1) - Les variations individuelles sont importantes, et il parait important de déterminer la capacité individuelle de passage sérique de la RIFAMPICINE pour adapter la posologie et prévenir les incidents thérapeutiques que nous reverrons.

2) - Nous avons déjà signalé que la prise de la RIFAMPICINE à jeûn était un facteur essentiel pour obtenir les taux plasmatiques les plus élevés.

Chez les tuberculeux, la posologie quotidienne n'est pas fractionnée en plusieurs prises. Le rythme de reproduction assez lent (17 heures) du B.K. détermine et justifie l'intervalle de 24 heures généralement admis entre deux prises.

Il faut cependant noter que G. BROUET et VERGEZ (12) ont utilisé deux prises buccales de 450 mg par vingt quatre heures. Les résultats avec ce mode d'administration sont cependant comparables à ceux obtenus avec une prise unique.

3) - Le sexe des malades fait varier les concentrations de telle façon qu'elles sont plus fortes chez la femme que chez l'homme (PORVEN, CANETTI (52)) :

19,5 µg/ml contre 12,4 µg/ml à la 3ème heure pour une dose de 10 mg/kg.

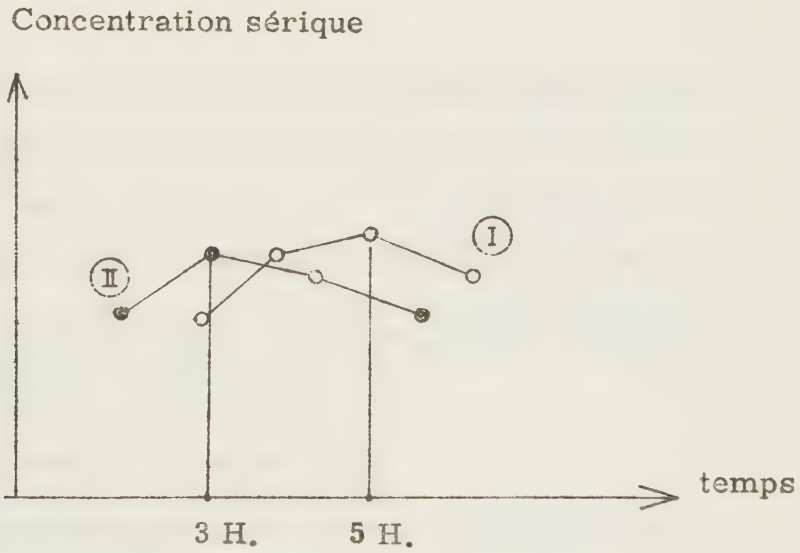
4) - Les altérations hépatiques avec ou sans ictère déterminent des concentrations sanguines élevées et allongent la demi-vie de la RIFAMPICINE.

Dans une série d'expérimentations (SPRING (56)), la pharmacocinétique de la RIFAMPICINE fut étudiée chez cinq patients ayant un ictère obstructif.

Chaque malade reçut 300 mg, en une seule prise.

La moyenne de la demi-vie fut de 5 à 7 heures, soit deux fois plus élevée que chez le sujet normal ; l'élimination de la drogue ayant lieu uniquement par voie urinaire.

1) avant l'opération
2) après l'opération



La figure ci-dessus démontre que non seulement l'élimination, mais aussi l'absorption gastro-intestinale de la RIFAMPICINE peut être plus lente chez les sujets présentant un ictère obstructif.

Ce sujet fut opéré pour une tumeur de la tête du pancréas comprimant la voie biliaire.

Ces courbes représentent la concentration sérique de RIFAMPICINE en fonction du temps après l'absorption d'une dose unique de 300 mg. On constate que la courbe I, établie avant l'intervention présente un retard du Pic de concentration (5ème heure au lieu de 3ème heure), traduisant une absorption retardée de la drogue.

Ce phénomène de retard a également été observé dans quelques cas par Y. de RAUTLIN de la ROY sur une large série de tuberculeux, n'ayant pas subi, il est vrai, de sélection biologique au préalable.

Cet auteur a remarqué que la concentration à la 5ème heure et parfois même à la 8ème heure, pouvait être, parfois supérieure à celle mesurée à la 3ème heure.

Cette constatation peut avoir une importance clinique car si on prive du dosage de la 5ème ou 6ème heure, on risque de conclure à une insuffisance de concentration sérique de RIFAMPICINE et d'augmenter inutilement la posologie.

Ce phénomène de "retard" a été observé également chez des malades qui recevaient la posologie habituelle de 600 mg, et coïncidait assez fréquemment avec une perturbation préalable du fonctionnement hépatique : cirrhose - stéatose se traduisant par des perturbations du bilan hépatique.

Cette constatation a été également relevée par d'autres auteurs : CONSTANS, ALBAREDE, CURCI (5, 20).

Deux mécanismes peuvent être responsables :

- une réduction de l'excrétion biliaire pendant les premières heures consécutives à la prise de RIFAMPICINE,

- une réduction du catabolisme de la RIFAMPICINE au niveau des microsomes hépatocytaires.

5) - Il faut également souligner la diminution des taux sériques de RIFAMPICINE par le phénobarbital (53).

Cette action, et peut être celle d'autres hypnotiques ou tranquillisants mineurs dérivés de la benzodiazépine peut présenter un intérêt en clinique, le phénobarbital risquant d'entraîner des taux sanguins de RIFAMPICINE insuffisants, malgré une posologie normale.

Le rôle du Phénobarbital comme activeur de la glycuronyl-transférase-hépatique est bien connu et il se peut que ce soit là, l'explication du phénomène observé.

6) - Le poids du malade et la posologie en mg/kilo sont évidemment des facteurs essentiels des variations de la concentration plasmatique.

7) - Il faut enfin considérer la durée du traitement. Il existe lors des traitements prolongés une tendance à la diminution des taux plasmatiques malgré la même prise quotidienne. Ce phénomène se manifeste brusquement à la fin de la première semaine du traitement et se poursuit pour se stabiliser après la troisième semaine.

DELAUDE et Coll. (24) après un et deux mois de traitement, après 600 mg comme après 900 mg, n'ont pas observé de modifications notables.

CONSTANS et Coll. (17) chez des malades recevant 900 mg par jour de RIFAMPICINE, ont mis en évidence que le Pic de la concentration maximum s'abaisse peu, mais c'est surtout la concentration de la 8ème heure qui diminue beaucoup pour se fixer à 2 µg/ml au 3ème mois.

PECHERE et TANCREDE (47) ont eu l'occasion d'expérimenter la RIFAMPICINE à l'hôpital Claude-Bernard, à l'occasion de septicémies.

Ils ont noté pour une posologie élevée de 20 mg/kg, malgré des différences sensibles selon les malades, une tendance générale à la diminution des taux sériques et urinaires, pour qu'à la 12ème heure, les quantités décelées deviennent quasi nulles ou très faibles, après la 2ème heure ou la 3ème semaine de traitement. A la 8ème heure, la même évolution peut être notée. Cependant, cette fois, les quantités retrouvées dans les sérums restent dans les limites de sensibilité du dosage.

A la 2ème heure, les résultats apparaissent moins homogènes mais la tendance à la diminution est la même.

G. DECROIX, B. KREIS et Ch. SORS (23) n'ont pas trouvé de baisse significative des taux plasmatiques après 1 - 2 mois de traitement pour des doses de 600 mg, comme pour 900 mg.

M. BARIETY et Coll. (5) ont étudié le phénomène chez des malades recevant 900 mg par jour. Les résultats sont en accord avec ceux de BROUET et Coll.

Les taux plasmatiques de RIFAMPICINE marquent une décroissance à partir du 7ème jour. Ces taux se stabilisent entre le 21ème et le 60ème jour.

Ils augmentent ensuite sans cependant atteindre les taux initiaux.

Y. de RAUTLIN de la ROY (54) pour une posologie de 300 mg, observe comme avec des doses de 600 mg, un certain tassement dans le temps, de la valeur moyenne puisqu'elle décroit de 5, 5 µg/ml à 4, 5 µg/ml, le 21ème jour (dosage effectué à la 3ème heure).

L'interprétation de la baisse des taux sériques de RIFAMPICINE au cours des traitements n'est pas aisée, on peut formuler plusieurs hypothèses :

- moindre absorption

- stockage progressif de la drogue
- catabolisme accéléré ou élimination plus rapide.

Si on tient compte du fait que les dosages de la 12ème heure baissent relativement plus que ceux de la 3ème heure, c'est vers les deux derniers mécanismes que va notre préférence.

Tout se passe comme si l'excrétion ou la destruction de la drogue s'effectuait plus rapidement.

Ce phénomène peut être expliqué par la stimulation des enzymes métabolisant qui ont leur siège surtout dans les microsomes hépatiques.

Quoiqu'il en soit, à la lumière des dosages urinaires qui ont pu être réunis, on pourrait exclure un rôle éventuel du rein.

o0o

TOXICITE DE LA RIFAMPICINE

De très nombreux travaux attestent actuellement la remarquable activité de la Rifampicine.

Elle a été expérimentée en monothérapie (Brouet - Modaï - Vergez (II)) et donne dans ce cas d'excellents résultats, le faible pourcentage d'échec étant dû à l'apparition de bacilles résistants.

C'est la raison pour laquelle, l'usage de la monothérapie par la Rifampicine est à proscrire formellement en thérapeutique, car la résistance, lorsqu'elle apparaît, semble se manifester précocément dès le deuxième mois.

Elle a été également expérimentée en association avec d'autres antituberculeux (Tacquet (57), Constans et Coll. (5), Brocard et Akoun (10), Parrot et Augier (3)), pour n'en citer que quelques uns.

Dans tous les cas, son action est très efficace sur l'état général, la vitesse de sédimentation, la fièvre, le poids, les images radiologiques et la négativation bactériologique.

Dans les tuberculoses de rechute où les traitements antérieurs ont entraîné l'apparition de résistances, le pourcentage de négativations obtenues dépend pour beaucoup, de l'efficacité des médicaments associés et de leur pouvoir protecteur vis à vis de l'apparition d'une résistance à la Rifampicine.

Donc, si les mérites de la Rifampicine ne sont pas discutés en tant que médicament antituberculeux majeur et si la tolérance générale est dans l'ensemble excellente, la discussion reste ouverte en ce qui concerne son hépatotoxicité.

Les observations d'intolérance digestive et plus particulièrement d'octère chez des malades recevant cet antibiotique sont nombreuses.

Dans la majorité des cas, l'accident est peu grave et ne met pas en jeu le pronostic vital, ni la guérison de la tuberculose.

Cependant ces notions ont amené les praticiens à une sorte de réactions de prudence dans l'utilisation de la Rifampicine, tout au moins chez certains sujets présentant un éthylisme avéré, une cirrhose ou des perturbations préexistantes des fonctions hépatiques. Cette prudence est justifiée par ce que l'on sait du métabolisme hépatique de cette drogue et de la sollicitation à laquelle elle soumet l'hépatocyte.

Nous verrons d'abord les études de toxicité pratiquées chez les animaux pour essayer de faire ensuite la synthèse sur les accidents survenant en clinique humaine.

I - ETUDE DE LA TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

A - Toxicité aigue

La voie orale a permis à M. Jacob de l'Institut Pasteur, d'établir la dose léthale 50 chez la souris à 1.500 mg/kg de la substance pure contenue dans la Rifampicine, c'est-à-dire à des taux infiniment supérieurs aux posologies thérapeutiques.

Cette dose léthale 50 est différente selon les espèces, Sensi et Coll. (55) publient les chiffres suivants, toujours après administration par voie orale :

- chez le lapin : 1.500 mg/kg
- chez le rat : 1.668 mg/kg.

B - Toxicité subaiguë et chronique

1 - Chez le cobaye tuberculisé et traité pendant 30 jours par des doses variables quotidiennes de 20, 30 ou 40 mg/kg, Nitti et Coll. (45) ne signalent pas d'altération histologique des hépatocytes, mais seulement une infiltration cellulaire discrète.

2 - De nombreuses études ont été faites chez le rat. P. Sensi et Coll. (55) signalent la bonne tolérance d'une dose de 250 mg/kg administrée quotidiennement per os, pendant un mois.

Après plusieurs mois, cependant, sont apparus dans quelques cas, des lésions hépatiques à type de stéatose. F. G. Hugues, C. Marche et T. Marche ont abouti chez le rat aux constatations suivantes : (36).

a) - Traitement pendant 14 jours par l'isoniazide (5 mg/kg) chez 15 animaux.

Faible variation de poids, plus importante chez deux animaux dont le foie montre une stéatose.

b) - Traitement par la Rifampicine à 15 et 30 mg/kg chez 20 animaux.

Poids stable, comportement parfois un peu modifié : (immobilité, démarche hésitante). Foie normal.

c) - Traitement par l'association Isoniazide (5 mg/kg), Rifampicine (15 mg/kg) chez 15 animaux.

- La majorité des animaux perdent du poids et montrent des troubles du comportement (le plus souvent apathie).

- L'examen histologique du foie montre des lésions chez trois animaux.

d) - Traitement par l'association Isoniazide (5 mg/kg), Rifampicine (30 mg/kg) chez 16 animaux : même constatation que précédemment, mais les perturbations sont plus importantes.

On a observé des lésions hépatiques chez 4 animaux identiques à celles du groupe précédent :

- stéatose micro et macro vacuolaire dans la zone intermédiaire des lobules,

- associée à une dégénérescence hépatocellulaire, le plus souvent diffuse,

- mobilisation des cellules de Kupfer et présence d'infiltrats inflammatoires modérés.

Donc, si aucune lésion histologique n'a été observée chez les animaux recevant seulement de la Rifampicine, au contraire, d'importantes lésions ont été observées chez sept des vingt et un rats recevant la Rifampicine en association avec l'I. N. H.

Il faut enfin remarquer l'existence d'une stéatose chez 2 rats traités par l'Isoniazide.

Tout ceci est en accord avec les faits cliniques. C'est au cours des traitements associant plusieurs tuberculostatiques et presque toujours l'I. N. H., qu'ont été observé les ictères pour lesquels l'hépatotoxicité de la Rifampicine a été mise en cause.

De plus, ces accidents concernent souvent des alcooliques porteurs de lésions tuberculeuses étendues.

3 - Tous ces faits suggèrent qu'une stéatose hépatique pourrait jouer un rôle favorisant.

Or, il s'agit d'une lésion qui n'est pas exceptionnelle, non seulement chez l'homme, mais au cours de la tuberculose expérimentale comme en témoignent les expérimentations chez la souris de T. Baléa, C. Marche (14). Sur 10 animaux tuberculisés et non traités, 3 meurent entre le 15ème et le 20ème jours.

A l'autopsie, tous ont des lésions tuberculeuses généralisées macroscopiquement évidentes ; ces lésions sont constantes au niveau du foie : petits nodules histiocytaires, d'aspect épithlioïde, sans nécrose caséeuse, disséminés dans le foie avec réaction lymphocytaire périphérique souvent associée.

Les hépatocytes sont égaux de forme et de coloration, mais certains ont une surcharge stéatosique.

De même, il est probable que l'inoculation bacillaire massive joue un rôle essentiel dans le déterminisme de certaines lésions tissulaires existant chez les animaux tuberculisés et traités.

En effet, dans le même protocole expérimental que précédemment, les auteurs trouvent chez la souris tuberculisée et traitée par 25 mg/kg de Rifampicine, de légères modifications des hépatocytes : chez trois animaux sur dix, les cellules hépatiques sont volumineuses et riches en vacuoles. Chez un animal, les hépatocytes centrolobulaires ont un cytoplasme clarifié.

Ces modifications n'ont été observées, ni chez les animaux recevant 50 mg/kg de l'antibiotique, ni après traitement par l'association :

- Rifampicine (25 mg/kg) - Isoniazide (5 mg/kg).

4 - F.C. Hugues, C. Marche et J. Marche, rapportent également une expérimentation chez le rat de l'association Rifampicine - Prothionamide (35).

En effet, dès les premiers essais en monothérapie, ce tuberculostatique a montré un certain degré d'hépatotoxicité.

a) - Sur 5 animaux traités pendant 13 jours par l'association Rifampicine (15 mg/kg) - Prothionamide (10 mg/kg).

Les auteurs observent l'existence de stéatose hépatique chez 3 d'entre eux.

b) - L'association de Nicoti-namide au traitement aggrave le phénomène :

Stéatose hépatique chez 4 animaux sur 5.

Cette stéatose n'est en aucun cas associée à des lésions, de dégénérescence hépatocellulaire, comme celles observées lors de l'association I. N. H. - Rifampicine.

5 - Toutes ces expérimentations confirment la notion déjà ancienne de la fréquence de la stéatose hépatique chez les animaux traités par des médicaments antituberculeux.

Elles montrent que la dissémination septicémique du bacille de Koch provoque des lésions multiviscérales polymorphes, constantes au niveau du foie. La réaction histiocytaire et la stéatose des hépatocytes étant au premier plan.

Elles mettent en évidence, chez le rat : que les lésions hépatiques pourraient être en rapport avec l'association Rifampicine - Isoniazide.

Quoiqu'il en soit, il n'existe pas la preuve expérimentale d'une hépatotoxicité de la Rifampicine seule.

II - EN CLINIQUE HUMAINE

Chez l'homme les essais effectués en monothérapie par G. Brouet, Modaï et P. Vergez (13), n'ont été compliqués d'aucun accident sérieux.

Au contraire, le risque de perturbations hépatiques et d'ictère dû à un traitement polythérapique comportant de la Rifampicine, est très augmenté.

Ceci est particulièrement vrai chez les insuffisants hépatiques, comme le prouvent les données biologiques, expérimentales, ainsi que l'expérience clinique de ces dernières années.

Malheureusement, il n'est pas toujours facile de déceler les signes d'une insuffisance hépatique débutante par nos méthodes d'explorations fonctionnelles habituelles, et cette situation est fréquente chez des tuberculeux porteurs de lésions étendues. C'est dire qu'actuellement, les faits justifient une certaine prudence chez ces malades et que l'introduction de la Rifampicine dans le traitement ne saurait se faire qu'en milieu hospitalier.

Après avoir rappelé la classification des hépatites médicamenteuses, nous exposerons les faits cliniques, les explications qui ont été données à propos du mécanisme des ictères, enfin, nous essaierons de faire une synthèse sur la tolérance hépatique de la Rifampicine.

1 - Ictères médicamenteux

Il y a grossièrement deux grands groupes, suivant le type de l'hyperbilirubinémie :

- un groupe d'ictères à bilirubine conjuguée, c'est-à-dire, directe,

- et dans un nombre plus rare de cas, des ictères à bilirubine non conjuguée, c'est-à-dire indirecte.

S'il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée, trois cas sont possibles:

a)-Il peut s'agir d'un ictère cytolytique, c'est-à-dire un ictère qui ressemble beaucoup à une hépatite virale avec des transaminases très élevées des phosphatases alcalines normales.

C'est essentiellement sur des calculs statistiques et rétrospectifs effectués sur de grandes séries, qu'on peut être à peu près certain que certaines drogues sont responsables de ce type d'ictère.

L'ictère cytolytique pur, d'origine médicamenteuse, est certainement le plus dangereux. Il entraîne une mortalité de l'ordre de 10 à 20% des cas (beaucoup plus que les hépatites virales, pour lesquelles, le taux de mortalité est de 2 à 3%).

b)- A l'opposé, une forme cholestatique est possible ressemblant à une obstruction des voies biliaires extra ou intrahépatiques.

En pratique, dans ces cas, les phosphatases alcalines sont très élevées, et les transaminases normales.

Ce type d'ictère, qui peut survenir avec certains dérivés des hormones mâles et avec une fréquence non négligeable avec la chlorpromazine est un ictère qui est toujours d'évolution bénigne, mais souvent de très longue durée.

c) - On voit donc que ces deux types sont très différents quant à leur pronostic, le premier étant grave et le deuxième bénin.

En réalité, la plupart des ictères médicamenteux s'inscrivent entre ces deux extrêmes et on parle de formes mixtes : les transaminases sont au-dessus de la normale, mais n'atteignent pas les valeurs élevées observées au cours des hépatites virales. Les phosphatases alcalines, sont au-dessus de la normale, mais n'atteignent pas des chiffres aussi importants que ceux des cholostases.

Ces formes mixtes sont qualifiées d'idiosyncrasiques.

Il s'agit en réalité d'une sensibilité individuelle et imprévisible de la part des patients.

Ces ictères revètent une évolution de gravité moyenne, la mortalité est très faible et généralement due, non à l'atteinte hépatique, mais à des atteintes associées, en particulier hématologiques ou rénales.

2 - Les faits cliniques

Ils sont disparates et portent sur deux grandes catégories d'anomalies :

- les perturbations hépatiques révélées par des examens de laboratoires qui ne manquent pas d'être pratiqués systématiquement au cours du traitement hospitalier de la tuberculose ;

- les ictères qui représentent les accidents hépatiques majeurs.

En effet, les accidents hépatiques de la Rifampicine peuvent avoir une traduction uniquement biologique et l'on a signalé, dans d'assez nombreux cas, des perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques : baisse de taux de prothrombine, modifications des tests de floculation, augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubine, présence de sels et pigments biliaires dans les urines, augmentation de l'ornithine-carbamyl-transférases et surtout augmentation des transaminases.

Une deuxième distinction, qui permet de clarifier davantage le problème, consiste à considérer séparément le comportement des malades traités en monothérapie et en polythérapie.

a) - En monothérapie, Bergamini (8), en janvier 1969, rapporte trois cas de perturbations hépatiques sur 215 observations. Espié, à la même date n'en rapporte aucune chez 66 malades. Plus récemment Guillermand (33) ne relève aucune perturbation significative des épreuves fonctionnelles hépatiques, en particulier des transaminases parmi 212 malades traités en monothérapie.

Un seul cas d'ictère a été publié par Tacquet (57). Encore ne s'agissait-il pas d'une monothérapie au sens strict puisque le malade recevait du carbutamide.

b) - Les faits observés sont très différents chez les malades, les plus nombreux, recevant la Rifampicine associée à d'autres antibiotiques :

- 6 cas de perturbations hépatiques chez 310 malades pour Bergamini (8) ;

- 37 cas d'élévation transitoire des transaminases pour 357 malades pour Espié - 8, 5% - (25) ;

- 14 élévations des transaminases au-dessus de 100 et 5 hyperbilirubinémies sans ictère chez 536 malades dénombrés par Guillermand - 2, 6% - (33).

- Elévation transitoire des transaminases (pendant 10 à 20 jours et le plus souvent modérée, inférieure à 260 unités) : 18 fois sur 100 pour Decroix dans la thèse de Damelon.

Ces perturbations fonctionnelles sont en général précoces, surtout le premier mois, transitoires le plus souvent sans arrêt du traitement, à moins qu'elles ne soient prémonitoires d'un ictère. G. Plomteux (50) qui a particulièrement étudié les tests de cytolyse, signale que l'élévation des transaminases SGPT, est plus nette que celle des transaminases SGOT, cette différence s'expliquant par des localisations enzymatiques différentes dans la cellule : la quantité de SGOT par gramme de tissus hépatiques est en effet supérieure à la quantité de SGPT ; cette dernière est exclusivement cytoplasmique, alors que les SGOT sont pour moitié cytoplasmiques et pour moitié mitochondriales.

Si les anomalies enzymatiques observées sont le résultat d'une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire, il est logique que les perturbations les plus fréquentes atteignent d'abord les enzymes cytoplasmiques (SGPT), tandis que les enzymes mitrochondriales (SGOT et SGPT) ne seront libérés que si l'atteinte cellulaire est plus profonde et la lyse plus accentuée.

Si l'augmentation des transaminases est le signe le plus fréquent et doit attirer l'attention, cette augmentation n'est pas suffisante, lorsqu'elle est isolée et de faible intensité, pour justifier une interruption prématurée du traitement.

Les anomalies des tests de cholostases sont beaucoup moins fréquentes. Par contre, l'apparition de perturbation cholestatique s'associant en cours de traitement à des perturbations cytolitiques nettes, doit rendre prudent, car c'est dans cette catégorie de malades que l'on voit apparaître des ictères.

C'est, en effet, chez ces malades l'accident le plus spectaculaire. Plusieurs séries n'en comportent pas. D'autres, au contraire, en sont très riches.

La synthèse de ces séries a déjà été faite : elle permet un pourcentage général d'environ 4% des malades traités en polythérapie.

La mortalité est également très variable. La série la plus sombre est celle de Lesobre (38) : sur 50 malades, 13 ictères, dont 4 mortels. Ces malades n'ayant subi, il est vrai, aucune sélection biologique.

Dans l'apparition de ces ictères, il faut remarquer plusieurs choses :

1) - Ils apparaissent pratiquement toujours chez les malades soumis à une polythérapie (indispensable dans le traitement de la tuberculose). Chez tous ces malades, la ou les drogues associées possèdent une toxicité hépatique propre (I. N. H., Prothionamide, Pyrazinamide, PAS).

2) - Il semble y avoir une corrélation entre la dose quotidienne et les effets secondaires. Bien que les ictères aient été observés aussi bien pour une posologie de 600 mg que de 900 mg, divers auteurs ne signalent aucun incident pour une dose de 600 mg (Constans (5), Delaude (24), Tacquet (57).

3) - Le délai d'apparition de l'ictère se situe le plus souvent entre une à trois semaines.

4) - Les caractères de l'ictère sont variables. Brouet, sur 32 cas, note que l'éventualité la plus fréquente est celle d'une hépatite mixte, cholestatique et cytolytique. La bilirubine est en général franchement augmentée.

C'est une bilirubine mixte à prédominance conjuguée. Toutefois, Morère (44) a rapporté deux observations avec bilirubinémie de type libre. Les transaminases sont très souvent augmentées, mais modérément dans la majorité des cas ; on est loin de taux observés dans les hépatites virales.

5) - L'évolution est favorable dans les 3/4 des cas avec disparition de l'ictère en 8 à 15 jours généralement.

- Sur 29 malades dénombrés par Guillermand (33) dans plusieurs séries, la régression a été observée malgré la poursuite de la Rifampicine dans 7 cas.

- Sur 16 cas, où la Rifampicine avait été arrêtée, la reprise ultérieure de celle-ci a été possible dans deux cas sans incident. Dans deux autres cas, on observe la réapparition de l'ictère à la reprise du traitement.

- Dans 8 cas, l'évolution a été fatale : sept de ces malades étaient en équilibre précaire :

- trois cirrhoses décompensées
- une cirrhose associée à un diabète
- un cancer du foie
- deux cachexies avancées.

Il est donc difficile d'incriminer, seule, la Rifampicine. Elle ne représentait vraisemblablement qu'un élément dans l'atteinte terminale d'un parenchyme hépatique déjà lésé irréversiblement.

Il faut retenir également son association à d'autres substances hépatotoxiques.

L'observation la plus troublante est celle de Lesobre dans laquelle, l'ictère mortel est apparu chez une femme de 49 ans, au 10ème jour d'un traitement comportant : 900 mg de Rifampicine
450 mg d'I. N. H.
1000 mg d'Ethambutol .

La vérification a montré l'existence d'une nécrose cellulaire hépatique et l'absence de stigmates de cirrhose.

3 - Hypothèse sur le mécanisme des ictères apparus lors d'un traitement comportant de la Rifampicine.

Si un ictère apparait chez un patient recevant de la Rifampicine, on se heurte à deux difficultés diagnostiques principales :

- Il peut s'agir d'une hépatite virale, ou bien encore,
- il s'agit bien d'une hépatite médicamenteuse, mais qui peut être due à une thérapeutique associée.

a) - Il convient donc en premier lieu, de rechercher une hépatite virale.

Il est difficile de pouvoir l'affirmer parfois.

- En effet, les tuberculeux sont des malades au long cours et on retrouve chez presque tous la notion d'injection dans les antécédents proches.

- On ne peut pas tenir compte non plus de la classique phase pré-ictérique des hépatites virales, car les manifestations digestives sont fréquentes au début des traitements par la Rifampicine et lors des ictères médicamenteux.

- Si les transaminases sont très élevées, au-dessus de 1.000, il est cependant probable que l'étiologie virale puisse être retenue.

A l'inverse, si les transaminases sont peu élevées (300 - 400), rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas d'une forme peu cytolique d'un ictère viral : Blumberg à Philadelphie aux Etats-Unis, rapporte sept cas d'insuffisants rénaux, ayant fait une hépatite virale et dont le taux de transaminases du sérum était peu élevé (en moyenne : 390 U), ainsi que la bilirubine (en moyenne 8 mg).

L'authenticité de l'ictère viral était prouvé par la présence de l'antigène australien.

Ceci laisserait supposer que chez un sujet dont le terrain n'est pas celui d'un sujet sain (insuffisant rénal, hémopathie maligne et peut être tuberculose) l'hépatite virale peut prendre une allure inhabituelle caractérisée par une moindre intensité.

- Ceci met également en lumière, la valeur de l'antigène Australien. Cet antigène est trouvé avec une fréquence variant selon les séries de 15 à 50% environ au cours de l'hépatite virale. Rappellons que lorsque cet antigène découvert par Blumberg en 1963-64, est présent dans le sérum, il est habituellement présent également dans les hépatocytes où il peut être mis en évidence par les anticorps fluorescents.

- Dans un travail mené conjointement dans un service parisien et dans un sanatorium, il est démontré chez 400 tuberculeux traités par une association comportant de la Rifampicine, 16 cas d'ictère.

1) - 6 fois la recherche de l'antigène Australien est positive. Dans ce cas :

- 2 fois les transaminases sont inférieures à 250 U.
- 1 fois elles sont comprises entre 500 et 1.000 U.
- 3 fois elles sont supérieures à 1.000 U.

2) - 5 fois, cette recherche est négative. Dans ce cas, les transaminases sont moins élevées, comprises entre 250 et 500.

3) - Enfin, 5 fois, la recherche de l'antigène Australien n'a pas été faite. (Decroix G., Puget, travail en cours, communication personnelle).

b) - En dehors de l'hépatite virale, dont la responsabilité doit toujours être envisagée, il reste que les ictères apparaissant lors d'un traitement comportant de la Rifampicine, peuvent être dûs à une étiologie médicamenteuse.

Il est certain, après ce que nous avons vu du métabolisme de la Rifampicine, que son administration régulière à un sujet, mobilise ses fonctions hépatiques et exige un hyperfonctionnement de la glande.

Il est prouvé que l'insuffisant hépatique est le sujet le plus exposé.

C'est la raison pour laquelle c'est sur ce terrain que l'on a constaté la grande majorité des perturbations fonctionnelles hépatiques et des ictères.

Une altération lésionnelle ou même fonctionnelle du foie aura, en effet, un retentissement sur le métabolisme de la Rifampicine.

Decroix G., dans la thèse de Damelon, souligne le fait que les élévations des transaminases ont été plus fréquentes dans un groupe de sujets alcooliques soumis à un traitement comportant de la Rifampicine (20% des cas), que dans un groupe de sujets à foie sain (5, 7% des cas).

Constans (18), Spring (56) et R. Fauvert (15), ont étudié l'évolution des taux sanguins chez l'insuffisant hépatique par rapport aux sujets normaux.

Les résultats sont concordants :

Les taux sont régulièrement plus élevés et surtout plus durables chez les insuffisants hépatiques, traduisant le défaut de métabolisation et d'élimination rapide de la Rifampicine, chez ces derniers.

En sens inverse, l'administration de la Rifampicine à des malades dont les fonctions hépatiques sont déjà perturbées, peut contribuer à faire basculer leur équilibre précaire.

Cette situation est particulièrement délicate chez les tuberculeux éthyliques qui reçoivent, par ailleurs, des drogues hépatotoxiques.

Ces malades sont justement à l'origine de cette étude. Leur cas mérite, par sa fréquence, un examen détaillé.

1) - Rappelons d'abord que l'action de la Rifampicine, comme l'action des drogues associées, éventuellement hépatotoxiques, s'exerce, non pas sur un parenchyme sain, mais le plus souvent, sur un parenchyme déjà lésé :

a) - L'alcool provoque une stéatose dont l'étiologie biochimique a pu être mise sur le compte d'une perturbation du rapport entre le N. A. D. et son dérivé réduit $NADH_2$, ce dérivé étant impliqué dans l'oxydation de l'alcool. Les modifications de ce rapport perturbent l'équilibre du métabolisme lipidique et entraîne l'accumulation de vacuoles lipidiques.

b) - La tuberculose elle-même, peut être responsable d'une stéatose chez des malades éthyliques.

Les études par ponction-biopsie du foie, réalisée chez des tuberculeux ont confirmé les expérimentations faites chez la souris.

Le mécanisme n'est pas pour cela éclairci : il pourrait être dû à des troubles nutritionnels.

Mais on a pu observer une régression de la stéatose en même temps que l'amélioration de la tuberculose sous l'influence de médications spécifiques elles-mêmes non stéatogènes, comme la streptomycine (Cachéra, 1953).

2) - Les tuberculostatiques associés à la Rifampicine constituent une autre cause d'agression hépatique du fait de leur toxicité propre et de leur administration prolongée.

On trouve parmi eux :

a) - des cholestatiques comme la thiosémicarbazone peu utilisée aujourd'hui,

b) - des cytolytiques idiosyncrasiques, comprenant le plus grand nombre :

- I. N. H., éthionamide, prothionamide, pyrazinamide, cyclosérine.

Si l'on considère les effets sur la cellule, c'est la cytolyse qui prédomine.

Cette lyse est précédée d'une phase métabolique intense qui dans le cas de l'I. N. H. comporte une acétylation de la molécule.

3) - Certaines médications associées, comme la nicotinamide, ont un rôle stéatogène, expérimentalement démontré depuis longtemps.

C'est dans ce contexte que se situe l'interférence de la Rifampicine.

Nous avons vu qu'elle provoque une compétition avec la bilirubine au niveau de la captation au pôle vasculaire de l'hépatocyte.

L'apparition de bilirubine en majeure partie conjuguée, comme le prouve les observations, après Rifampicine, suggère qu'au trouble de captation s'ajoute un trouble de l'excrétion biliaire. Joint aux facteurs précédents, le danger chez l'insuffisant hépatique vient du fait que la désacétylation et l'excrétion de la Rifampicine se trouvent diminuées d'autant plus que l'hépatocyte doit faire face à la détoxication de médications associées hépatotoxiques comme l'I. N. H.

Tout ceci peut aboutir à des accidents allant jusqu'à l'ictère.

o0o

Il est donc difficile de prouver expérimentalement, biologiquement, et cliniquement l'existence de propriétés toxiques vraies de la part de la Rifampicine. Mais on ne peut exclure qu'elle puisse, chez un certain pourcentage de malades traités, provoquer des ictères par intolérance (idiosyncrasie).

Il existe deux ordres d'arguments pour penser qu'un certain nombre des ictères rapportés soit bien dû à une hypersensibilité :

1) - dans trois observations au moins, la réadministration d'une seule capsule a aussitôt entraîné la récidive d'un ictère (G. Favez et Cl. Willa (26), Lesobre (38), Morère (41) ;

2) - dans quelques cas rares, des tests de transformation lymphoblastiques ont été positifs en présence de Rifampicine et négatifs avec les autres drogues que recevaient les patients (P. Morère (44) :

sur 24 cas de perturbations hépatiques chez 250 malades :

- 4 cas de T T L positif pour la Rifampicine : 6 cas de T T L positif pour l'I. N. H.

Le test de transformation lymphocytaire, lorsqu'il est positif, permet de conclure à un état d'hypersensibilité vis à vis de la substance testée. Mais cette interprétation implique cependant une réserve :

- la positivité, si elle traduit l'hypersensibilité vis à vis d'une substance donnée, n'affirme pas pour autant la responsabilité de cette substance dans le tableau pathologique constaté.

Cette responsabilité ne peut être affirmée formellement que par l'épreuve d'exclusion et de réintroduction médicamenteuses.

Il est donc possible que le T T L soit positif chez des sujets recevant de la Rifampicine et ne présentant pas de perturbations hépatiques (1 cas sur 15 malades : F. Morère).

Il est possible d'envisager aussi que des ictères classés "idiosyncrasique" soient en réalité plus fréquents chez les malades qui catabolisent mal la drogue et ont des concentrations sanguines plus élevées pour une même dose ingérée.

Il est donc de toute façon logique de conseiller d'utiliser des doses moins élevées chez les patients ayant des altérations préexistantes des épreuves fonctionnelles hépatiques.

4 - Toxicité hépatique de la Rifampicine.

Comme le laissait prévoir la variété des observations et des commentaires, les faits observés ne sont pas univoques. Leur connaissance est encore imparfaite.

Tarenger (58) a rapporté les résultats d'une cinquantaine d'observations. Leurs intérêts réside dans le fait qu'à l'observation clinique, il a pu ajouter des ponctions biopsies hépatiques au début et au cours du traitement.

Les études histologiques du parenchyme hépatique montrent qu'il n'y a pas de toxicité pour des parenchymes sains.

Lorsque la drogue a été utilisée chez des cirrhoses, Tarenger a même constaté au cours de traitement, la disparition de la stéatose.

M. Cachin, Launoix (14), rapportent d'autre part, l'amélioration spectaculaire d'un cas de tuberculose hépatique traitée avec la Rifampicine.

En conclusion, on peut avancer qu'il est discutable que la Rifampicine ait une toxicité hépatique vraie à elle seule et que c'est plutôt dans la conjonction de plusieurs facteurs (stéatose, association médicamenteuse, surtout avec l'I. N. H.) qu'il faut rechercher la responsabilité des accidents observés.

Il n'en reste pas moins vrai que cette drogue, comme beaucoup d'autres, puisse être responsable d'accident hépatique dans un petit nombre de cas, notamment par hypersensibilité.

Ces accidents ne doivent pas conduire, même chez le malade chronique, à l'abstention systématique du recours à la Rifampicine, mais à une évaluation raisonnable des risques représentés par les diverses associations possibles.

Quoiqu'il en soit, il est logique, comme nous l'avons déjà dit, de réduire les doses chez le sujet le plus exposé, c'est-à-dire l'insuffisant hépatique.

Cette réduction des doses, aboutit théoriquement à des concentrations sanguines largement efficaces ; elle permet de diminuer les risques d'accident et elle sera jointe à une surveillance biologique en milieu hospitalier ; ainsi, l'apparition de signe de cholostase associée à des signes de cytolyse durable permet d'interrompre le traitement par prudence ; on

demandera la recherche de l'antigène Australien, un test de transformation lymphocytaire pour la Rifampicine et éventuellement, selon les résultats, on remplacera la Rifampicine par un autre tuberculostatique, ou on la reprendra sous surveillance biologique.

oOo

UTILISATION DE LA RIFAMPICINE CHEZ L'INSUFFISANT HEPATIQUE

Nous rapportons les observations de neuf malades, insuffisants hépatiques, atteints de tuberculose pulmonaire ou pleurale, soumis pendant plusieurs mois à un traitement comportant la moitié de la dose habituellement administrée aux tuberculeux, (soit une seule gélule de 300 mg au lieu des deux gélules habituelles).

La Rifampicine est associée dans la majorité des cas au Rimifon : 3 comprimés à 150 mg, soit 450 mg, et à l'Ethambutol : 6 comprimés à 200 mg, soit 1.200 mg.

Le but de l'enquête, rappelons le, est de mettre en évidence que des doses moindres de Rifampicine (300 mg) administrées à l'insuffisant hépatique, donnant des concentrations sanguines voisines de celles observées chez le sujet à foie sain à qui l'on donne des doses supérieures (600 mg).

En effet, il semble que les insuffisants hépatiques pourraient présenter un défaut de désacétylation qui entraînera t des taux sériques plus élevés et plus prolongés.

L'insuffisance hépatique est toujours raise en évidence avant le début du traitement par :

1) - L'examen clinique habituel recherchant l'existence et l'importance éventuelle de signes d'imprégnation éthylique : anorexie, pituites matinales, cauchemars, trémulations, crampes musculaires nocturnes, érythrose palmaire, varicosités des pommettes, hépatomégalie, ébauche éventuelle de circulation collatérale, subictère, ascite, etc...

2) - Avant tout traitement, tous les patiens ont un bilan hépatique complet, comprenant les dosages de la bilirubine, des phosphatases alcalines (unités Bodansky), des transaminases (unités Reitman et Franquel), du cholestérol, des protides totaux, de l'albumine, du rapport albumine/globulines et du taux de prothrombine, ainsi qu'une électrophorèse des protides et des tests de floculation.

On procède également à l'épreuve de la rétention de la B.S.P. de Rosenthal, à une mesure de la cléarance de la B.S.P. selon la technique de Nys-Caroli, enfin à une ponction biopsie hépatique.

Aucun de ces cas malades n'est en décompensation oedémato-ictéro-ascitique, mais tous ont un un bilan hépatique perturbé au départ, une rétention anormale de la B.S.P., une cléarance fractionnelle basse de la B.S.P.

6 malades ont une cirrhose caractérisée histologiquement avec sclérose à point de départ périportal fragmentant le lobule hépatique avec nodule de régénération, les autres, une surcharge stéatosique du foie.

La méthode pour le dosage de la Rifampicine dans le sang est la méthode de diffusion en gélose de Heatley, avec les modifications importantes apportées par Chabbert et Boulingre. Cette méthode consiste à mesurer, comparativement à un système étalon, l'inhibition produite par des disques imprégnés du sérum à tester sur le développement d'une culture bactérienne en couche mince de gélose.

Le germe test est constitué par des spores de bacillus brevis. Pour obtenir la sporulation, une culture de bacillus brevis âgée de 4 jours est prélevée et ensemencée en surface dans une bouteille de Roux contenant 120 ml de gélose solidifiée, sans peptone (milieu Labpasteur, pour la détermination microbienne aux sulfamides : cette culture est maintenue à 37° pendant 30 jours, après quoi l'on vérifie par une coloration de Gram que les formes végétatives ont disparu et qu'il ne subsiste que les spores.

Celles-ci sont prélevées, remises en suspension et agitées dans un ballon à billes jusqu'à homogéinisation : l'opacité est ajustée, par addition d'eau distillée, à celle d'un étalon de 1 mg/ml de B.C.G.

La suspension est mise en ampoules de 2, 5 ml : elle se conserve à 4° pendant plus d'un an. Lors de l'emploi, elle est diluée au 1/10ème.

La gamme-étalon est préparée à partir d'une solution-mère de Rifampicine dans de l'éthylène-glycol à raison de 20 mq dans 20 ml de solvant. Les dilutions ultérieures sont faites dans du tampon phosphaté à pH6.

Les dilutions habituellement utilisées sont : 4, 1 et 0, 25x. Le sérum à tester est dilué dans le même tampon au 1/10ème.

Ensemencement : Un flacon de 40 ml de milieu de culture est fondu au bain-marie, ramené à 60° et ensemencé avec 1 ml de la suspension de spores diluée au 1/10ème. On verse le milieu sur la plaque placée de manière parfaitement horizontale et légèrement chauffée au préalable et l'on opère un mouvement de va et vient, de façon à recouvrir complètement la plaque de milieu ; une fois la solidification obtenue,des disques, épais de 9 mm de diamètre sont plongés dans les dilutions de la gamme-étalon et dans celles des sérums à tester, essorés sur le bord du tube et appliqués sur la surface du milieu, à raison de 4 disques par dilution. La place des disques, distribuée au hasard, est marquée sur une feuille de papier quadrillée qui est placée sous la plaque. On peut mettre 30 disques par plaque. La plaque, recouverte de son couvercle, est mise à l'étuve à 37°.

La lecture est faite après 24 heures d'étuve. Le diamètre du cercle d'inhibition produit par chaque disque est mesuré au moyen d'un pied à coulisse. La moyenne obtenue pour l'ensemble des 4 disques de chaque dilution est portée en ordonnée sur une feuille de papier semi-logarithmique, la concentration de drogue étant portée en abscisse, et une courbe-étalon (qui est idéalement une droite) est construite. La concentration en drogue du sérum à tester est fournie par l'abscisse du point de la courbe ayant pour ordonnée le diamètre moyen des inhibitions produites par le sérum.

L'avant-veille de l'exécution du test, toute chimiothérapie est arrêtée pendant 24 heures. La veille du test le malade reçoit à jeun à 7 heures du matin une dose unique de 300 mg de Rigampicine par voie buccale (dose de charge). Le jour du test, le malade reçoit 300 mg de Rifampicine dans les conditions rigoureusement identiques (dose d'épreuve). On ne permet au malade de prendre son petit déjeuner qu'au plus tôt une demi-heure après l'ingestion de la drogue.

Les prises de sang de 10 ml sont faites :

- 3 heures
- 6 heures
- et 12 heures

après la prise de la drogue.

Le dosage est pratiqué sur le sérum dilué au 1/10ème.

Toutes les semaines, un dosage des transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T. est fait systématiquement.

- Après un mois de traitement aux mêmes doses, un nouveau bilan hépatique complet est demandé et comparé au bilan initial.

- On procède à un nouveau dosage de Rifampicine dans le sang, dans les mêmes conditions et selon la même technique que précédemment.

Si possible, on demande une nouvelle ponction biopsie hépatique. Ce deuxième dosage de Rifampicine a pour but l'évaluation de l'adaptation enzymatique chez l'insuffisant hépatique après un traitement d'un mois.

oOo

PREMIERE OBSERVATION

Mme G. Germaine, développe une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue, en 1946, à l'âge de 22 ans. On ne possède pas de renseignements complets sur cette première atteinte. On sait seulement qu'elle se traite de façon intermittente et fantaisiste en interrompant après quelques semaines son traitement. En 1953, elle est hospitalisée à la Pitié, puis à la Salpétrière pendant 6 mois, pour une rechute localisée à la région sous-clavière droite.

Ce traitement associe Streptomycine, P.A.S., Rimifon. Après sortie, elle est assez régulièrement suivie par le dispensaire d'Ivry.

En juillet 1964, un bilan tomographique pratiqué à ce dispensaire est considéré comme satisfaisant. Les examens bactériologiques sont négatifs.

Un syndrome grippal, en octobre 1964, avec fièvre à 39° et toux entraîne un nouvel examen radiologique qui met en évidence une modification des images radiologiques : présence d'une opacité nodulaire récente visible, au niveau du lobe supérieur, à 7 cm sur les tomographies du champ pulmonaire droit. Bien que les bacilloscopies soient négatives, la malade est mise à un traitement triple associant Streptomycine, P.A.S. en IV et Rimifon : 600 mg.

Elle est envoyée au sanatorium de Bligny le 4 novembre 1964. La radiographie affirme après 2 mois de traitement une amélioration indiscutable mais encore incomplète. Malheureusement la malade sort le 29 janvier contre avis médical.

Elle est de nouveau hospitalisée pour une rechute à la Salpétrière le 22 août 1969, mais interrompt prématurément son traitement après un mois.

Elle est alors suivie par le dispensaire d'Ivry qui la fait entrer au sanatorium de Chavilly-Larue pendant les mois d'octobre et de novembre 1969 où elle reçoit un traitement triple :

- Rifampicine 600 mg
- Ethambutol
- Rimifon

L'antibiogramme fait à cette date, montre une résistance au trécator, une sensibilité du B.K. aux autres antibiotiques (Rifampicine non testée).

Elle consulte à nouveau dans le service le 1er mars 1971 pour une altération de l'état général, d'un amaigrissement de 6 à 7 kg en 3 mois, une fièvre à 39°, une asthénie intense. Elle a 47 ans et pèse 36 kg pour 1m60. Il s'agit d'une éthylique chronique, comme en témoignent le faciès, les trémulations, les pituites matinales, l'existence d'une polynévrite des membres inférieurs touchant la loge antéro-externe de la jambe.

Le foie est de volume normal. Il n'existe pas de circulation collatérale. L'auscultation pulmonaire est normale. La radiographie met en évidence un infiltrat excavé du lobe supérieur droit et un infiltrat axillaire gauche. Les recherches du B.K. sont positives à l'examen direct, 100 bacilles/champ.

Le bilan hépatique peu perturbé montre :

- Bilirubine : 4 mg/l
- Phosphatases alcalines : 1,50 U (U : 0,8 - 2,3)
- Cholestérol : 1,25 g/l
- Protides totaux : 66 g/l avec albumine 28 g/l
  rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,73
- Transaminases S.G.P.T. : 3 U - S.G.O.T. : 14 U
- Electrophorèse des Protides : α_1 : 5% - α_2 : 14%
  β^1 :14% - β^2 : 19%
- Test de floculation : Red colloidal : Négatif (N : nég.)
  Kunkel Zinc : 39 (N : 20-30)
- Taux de Prothrombine : 90%.

Cependant la mesure de la rétention de la B.S.P. est de 24% à 15 minutes, de 8% à 45 minutes.

La cléarance de la B.S.P. est α_I : 9%, donc un peu basse. A la laparoscopie le foie est bien vu. Il est légèrement augmenté de volume et distendu, mais sa forme, sa surface et sa consistance sont normales. Sa couleur est un peu pâle. La ponction biopsie hépatique retire un fragment de parenchyme hépatique présentant quelques vésicules de stéatoses ainsi qu'une sclérose inflammatoire débutante des espaces postes.

Il s'agit donc d'une cirrhose débutante de type nutritionnel. La Rifampicine dosée le 2ème jour est de :

- 5,8 µg à la 3ème heure,
- 3,2 µg à la 6ème heure,
- 6,75µg à la 12ème heure.

Le traitement spécifique est parfaitement bien toléré sur le plan digestif.

Le bilan hépatique pratiqué au 15ème jour donne :

- Bilirubine	: 4 mg/l
- Phosphases alcalines	: 1,50 U
- Cholestérol	: 1,85 g/l
- Protides totaux	: 66 g avec Albumine 27 g/l
- Transaminases	: SGPT 3 U - SGOT 22 U
- Test de floculation	: Red colloïdal : nég. Kunkel zinc : 45
- Electrophorèse	: α_1 4%, α_2 13%, β 13%, α14%

Après un mois de traitement les résultats sont peu modifiés :

- Bilirubine	: 5 mg/l
- Phosphatases alcalines	: 2 U
- Cholestérol	: 1,90 g/l
- Protides totaux	: 61 g avec Albumine : 30 g/l
- Transaminases	: SGPT : 6 U - SGOT : 3 U
- Electrophorèse	: α_1 4%, α_2 11%, β 18%, α 20%
- Test de floculation	: Red colloïdal + (N : nég.) Kunkel zinc 60 (N 20-30)

Le dosage de la Rifampicine le 30ème jour de traitement affirme les taux suivants :

- 5,8 µg à la 3ème heure,
- 4,7 µg à la 6ème heure,
- 0,7 µg à la 12ème heure.

La malade part en sanatorium le 1er mai 1971, les bacilloscopies restant positives.

Le Ier juin, il persiste une caverne du sommet droit, mais on note une diminution des opacités micro-nodulaires entourant cette excavation et de l'opacité inter-axillaire gauche. Les tests hépatiques restent normaux.

Le 30 juin, la malade quitte prématurément le sanatorium, mais elle continue à se traiter aux mêmes doses. Le 20 septembre, soit après 6 mois de traitement, les bacilloscopies sont négatives. Les lésions pulmonaires ont considérablement régressé. Il persiste un infiltrat de faible densité et de petite étendue au niveau du sommet droit.

La Rifampicinémie dosée après 2 mois de traitement révèle des taux extrêmement bas :

- 0,4 µg à la 3ème heure,
- 0,08 µg à la 6ème heure,
- 0 µg à la 12ème heure.

Cette diminution considérable des taux sériques s'explique difficilement. Peut-être s'agit-il d'un défaut d'absorption au niveau de la muqueuse digestive lié à la prise d'autres médicaments. La malade prenait en particulier du Fumafer pour une anémie hypochrome hyposidérémique. Non absorption des médicaments par la patiente ? Adaptation hépatique ?

Quoiqu'il en soit, ces taux ont été vérifié la semaine suivante, alors que la malade était soumise au même traitement :

- 0, 5 µg à la 3ème heure,
- 0, 3 µg à la 6ème heure,
- 0 µg à la 12ème heure.

Après 2 mois de traitement, les recherches de B.K. dans l'expectoration sont négatives à l'examen direct et après cultures. L'antibiogramme montre que la souche est normalement sensible à tous les antibiotiques.

La malade refuse de partir en sanatorium et retourne à son domicile.

oOo

DEUXIEME OBSERVATION

Mme D. 45 ans est une éthylique de longue date. Elle est hospitalisée en 1965 à l'Hôpital Franco-Musulman pour un délirium-trémens.

Elle est de nouveau hospitalisée en septembre 1969 pour une altération de l'état général, une fièvre oscillant entre 38 et 39° avec diarrhée, douleurs abdominales, subictère.

La persistance de la fièvre, l'amaigrissement notable, l'asthénie, chez cette femme qui vit par ailleurs dans de mauvaises conditions d'hygiène, fait pratiquer un cliché pulmonaire qui révèle à droite un infiltrat axillaire d'étendue moyenne, à gauche une opacité non homogène localisée au lobe de Nelson et le débordant sur le segment dorsal du lobe supérieur.

Les tomographies montrent une excavation de 3 cm de diamètre au sein de l'infiltrat droit.

La recherche de bacilles et de cultures sont positives. Le bilan hépatique révèle une rétention de 30% de la B.S.P. à la 45ème minute.

La biopsie hépatique prélève un important fragment de parenchyme profondément modifié : il apparaît lobulé par des travées scléreuses renfermant quelques cellules inflammatoires et une importante surcharge pigmentaire hémosidérinique.

Les hépatocytes sont le siège d'une notable stéatose surtout macrovacuolaire non systématisée.

La surcharge pigmentaire à ce niveau est cependant plus faible que dans la sclérose et que dans les cellules de Küpffer. Devant cet aspect histologique de cirrhose tatouée avec stéatose, on prescrit un traitement triple associant : I.N.H., Streptomycine, Ethambutol, donc sans Rifampicine. Ce traitement est suivi très irrégulièrement jusqu en août 1970 où il est arrêté par la malade.

Celle-ci est réadressée dans le service le 4 mars 1971 pour un ictère vraisemblablement lié à une poussée stéatosique. Il n'existe pas de décoloration des selles, pas de prurit, pas de sels ni de pigments biliaires dans les urines. La palpation de l'abdomen montre un foie dépassant de 3 travers de doigt à bord inférieur de surface granitée, légèrement sensible à la palpation. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de splénomégalie.

Le cliché thoracique montre la persistance d'une opacité arrondie de la partie moyenne du champ pulmonaire droit. Les recherches de bacilles sont négatives à l'examen direct mais les cultures reviennent positives.

La malade est remise à un traitement triple associant :

- Rimifon : 450 mg
- Ethambutol : 1200 mg
- Streptomycine : 1 g
- Vitaminothérapie

Le bilan hépatique de l'entrée montre :

- Bilirubine totale : 40 mg/l - Indirecte : 4, 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 4, 35 U (N : 0, 8 - 2, 3)
- Transaminases SGPT : 20 U SGOT : 200 U
- Taux de prothrombine : 70%
- Protides totaux : 59 g/l avec albumine: 27 g/l
  Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$: 0, 80
- Electrophorèse des Protides α_1 5% α_2 14% β 11% α22%
- Tests de floculation : red colloïdal + kunkel zinc : 60 (N : 20-30)
- Cholestérol : 1, 50 g/l.

Sous l'effet du repos, du sevrage alcoolique, d'une alimentation équilibrée, de la vitaminothérapie :

- les transaminases reviennent progressivement à la normale :

  - 17 mars : SGPT 13 U
    SGOT 29 U
  - 6 avril : SGPT 22 U
    SGOT 45 U

- ainsi que la bilirubine :

  - 17 mars : 12 mg/l
  - 6 avril : 4 mg/l

- les phosphases alcalines restent modérément élevées :

  - 17 mars : 2,60 U
  - 6 avril : 3,35 U

- et les tests de floculation perturbés :

- la bilirubine étant revenue à la normale, on procède à une mesure de la rétention de la B.S.P. qui montre :

  - à 15 ' une rétention de 43%
  - à 45 ' de 17%.

La cléarance fractionnelle de la B.S.P. est de α_1 : 5%, avec pente tendant vers l'horizontale : α_2 : 2%.

- La laparoscopie objective, montre un foie hypertrophié, de couleur rose clair, le ligament rond étant le siège d'une légère hypertension portale.

L'étude histologique révèle un parenchyme hépatique considérablement remanié par une sclérose inflammatoire circonscrivant des nodules de petites tailles. Ceux-ci sont le siège d'une stéatose diffuse et d'importants signes de régénération ainsi que de quelques thrombi biliaires.

Il n'existe pas de signes de cytolyse.

En raison de l'amélioration de l'état général de la malade et de la normalisation des transaminases, la streptomycine est remplacée par de la Rifampicine. La malade reçoit donc à partir du 6 avril, un traitement associant quotidiennement :

- Rifampicine : 300 mg
- Rimifon : 450 mg
- Ethambutol :1200 mg.

La Rifampicine dosée le 2ème jour montre les taux suivants :

- 6, 1 µg à la 3ème heure,
- 3, 7 µg à la 6ème heure,
- 0, 8 µg à la 12ème heure.

Ce traitement est parfaitement toléré :

- 13 avril 1971	- Transaminases	SGPT 24 U SGOT 28 U
	- Bilirubine	4 mg/l
- 30 avril 1971	- Transaminases	SGPT 15 U SGOT 32 U
	- Bilirubine	5 mg/l

Après un mois de traitement le bilan hépatique du 21 mai montre :

- Transaminases	SGPT 5 U SGOT 24 U
- Bilirubine	9 mg/l
- Phosphatases alcalines	2, 7 U
- Taux de prothrombine	80%

- Protides totaux 63 g/l avec albumine 39 g/l
  rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$: 1, 62
- Electrophorèse des protides :
  α_1 4%, α_2 10%, β 14%, γ 20%
- Test de floculation :
  - red colloïdal : +++

o0o

TROISIEME OBSERVATION

Mr L. Adolphe, âgé de 66 ans, se plaint depuis 3 mois d'asthénie avec amaigrissement de 4 kg, toux sèche et douleurs de la base droite entravant l'inspiration profonde.

Il consulte un dispensaire où une radiographie thoracique met en évidence un épanchement de la base droite.

Il entre dans le service le 14 février 1970.

La ponction pleurale ramène un liquide Citrin Rialta + avec un taux d'albumine de 66 g/l.

L'examen cytologique montre la formule suivante :

- Polynucléaires neutrophiles : 2%
  éosinophiles : 1%
- Cellules histio monocytaires :37%
- Cellules mésothéliales : 6%
- Lymphocytes :54%

L'histo diagnostic pratiqué au laboratoire d'anatomo-pathologie montre un liquide de type inflammatoire subaigu sans cellules anormales.

L'intradermo réaction à la tuberculine à 3 unités est fortement positive. Les cultures du liquide pleural resteront négatives. La bronchoscopie montre un catarrhe bronchique banal. Une biopsie pleurale ramène un fragment sur lequel est retrouvé un follicule giganto cellulaire.

Le malade est mis à un traitement triple associant :

- Rimifon : 450 mg
- Streptomycine
- PAS
- Cortancyl.

En 15 jours on assiste à une disparition totale de l'épanchement. Le malade sort le 4 juin 1970 et peu après, de lui-même, arrête son traitement.

Il est réhospitalisé dans le service le 1er mars 1971 pour un prédélirium trémens. Il s'agit en effet d'un éthylique chronique, trémulant avec bouffées de délire confuso-onirique. Il pèse 76 kg pour 1m80. Son foie déborde de 3 travers de doigt le grill costal et mesure 20cm sur la ligne mammelonnaire. Son bord inférieur est dur et tranchant.

Il n'a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas de splénomégalie, pas d'ictère.

L'examen pulmonaire révèle une matité de la base droite. La radiographie et la ponction pleurale confirment le diagnostic de récidive de pleurie de la base droite.

Le liquide est lymphocytaire : 83% de lymphocytes, il s'agit d'un exsudat : taux d'albumine à 41 g/l.

Les biopsies pleurales ne montrent pas de signes d'inflammation spécifique.

Des examens complémentaires, nous retiendrons le bilan hépatique :

- Bilirubine : 11 mg
- Phosphatases alcalines : 2,30 U
- Cholestérol totaux : 1 g/l
- Protides totaux : 75 g/l avec albumine : 37 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,97
- Transaminases : SGPT : 17 U, SGOT : 81 U
- Electrophorèse : α_1 3%, α_2 10%, β 13% γ 22%

- Test de floculation: Red colloïdal : ++
  Kunkel zinc : 40 (N 0-20)
- Taux de prothrombine : 80%
- La rétention de la BSP est de 47% à la 15ème minute
  de 15% à la 40ème minute
- La cléarance de la BSP est de type rétentionnel.
- α_1 = 5% avec deuxième pente tendant vers l'horizontal.

La PBH ramène un fragment hépatique morcelé par des travées de sclérose inflammatoire à point de départ péri-portal. Dans les lobules, les hépatocytes présentent quelques vésicules de stéatoses.

On conclut donc à une cirrhose de type nutritionnel.

Après 8 jours de réhydratation et d'injection d'Equanil, l'état général du malade s'améliore notablement.

Un traitement est entrepris comprenant :

- 1 gélule de Rifampicine
- 1200 mg d'Etambutol
- 450 mg de Rimifon
- 30 mg de Cortancyl.

Le dosage de la Rifampicinémie le deuxième jour du traitement est de:

- 3, 8 µg à la 3ème heure,
- 3, 2 µg à la 6ème heure,
- 0, 65 µg à la12ème heure.

Le traitement est parfaitement supporté sur le plan général. Il n'y a aucune élévation des transaminases dosées chaque semaine.

Sur le plan pleural on assiste à une régression spectaculaire de l'épanchement en une dizaine de jours.

Le B.H.C. après un mois de traitement montre :

- Bilirubine : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 2,45 U
- Cholestérol : 1,2 g/l
- Protides totaux : 80 g/l avec Albumine : 42 g/l
- Transaminases : SGPT : 6 U - SGOT : 13 U
- Taux de prothrombine : 75%

La Rifampicinémie dosée le 30ème jour du traitement montre :

- 2,1 µg à la 3ème heure,
- 0,8 µg à la 6ème heure,
- 0,15µg à la 12ème heure.

Ce malade sort du service le 21 mai 1971 avec les mêmes doses de Rifampicine.

Il est revu à la consultatation le 17 juin 1971. A la radiographie pulmonaire, le cul de sac droit est libre. Il n'existe qu'une discrète surélévation de la coupole droite.

o0o

QUATRIEME OBSERVATION

Mr J. Nicolas, âgé de 48 ans, entre dans le service pour une rechute de tuberculose pulmonaire. Il s'agit d'un malade ayant subi une thoracoplastie droite en 1950.

Au mois de septembre 1970, ce sujet est hospitalisé dans le service pour décompensation oedémato ascitique d'une cirrhose hépatique. On découvre alors une reprise évolutive d'une tuberculose du champ pulmonaire gauche.

Le malade est mis à un traitement triple associant :

- I. N. H.,
- Ethambutol,
- Streptomycine.

Il part en sanatorium dont il sort prématurément et interrompt son traitement.

Ce sujet consulte à nouveau dans le service le 28 mars 1971, pour une fièvre entre 38 et 39°, une anorexie, un amaigrissement. Il pèse 48 kg pour 1m62.

L'examen constate un hippocratisme digital, une cyanose des extrémités, un subictère. Le foie déborde le grill costal, son bord inférieur est dur, il mesure 15 cm sur la ligne mammelonnaire. Il existe une circulation collatérale et une polynévrite des membres inférieurs.

La recherche de bacille de Koch est négative à l'examen direct, mais les cultures sont positives.

Des examens complémentaires, nous retiendrons :

- la radiographie thoracique qu'objective un infiltrat excavé axillaire gauche,

- le bilan hépatique très perturbé :

- Bilirubine totale : 16 mg/l indirecte : 14 mg/l
- Phosphatases alcalines : 3,05 U
- Transaminases : SGPT 18 U - SGOT : 63 U
- Taux de prothrombine : 70%
- Electrophorèse des protides : α_1 4%, α_2 11%, β 14%, γ 26%
- Albumine : 38 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 1,11
- Cholestérol : 1,55 g/l
- Tests de floculation : Red colloidal : + (N µg)
  Kunkel Zinc : 65 (N : 20 à 30)

- La pente de la B.S.P. est de type rétentionnel avec deuxième partie de la pente horizontale. $_1$: 4%
- Rétention de la B.S.P. : 43% à la minute
  15% à la minute .

- Une ponction biopsie hépatique confirme la cirrhose en montrant des travers de sclérose à point de départ périportal renfermant des infiltrats lymphocytaire.

- Les hépatocytes présentent des signes de régénération. Il n'existe pas de stéatose.

Le malade est mis le 27 avril à un traitement comportant chaque jour :

- 1 gélule de 300 mg de Rifampicine,
- 1200 mg d'Etambutol
- 450 mg d'I.N.H.

La température se normalise en une semaine.

Le traitement est bien supporté sur le plan général. On note simplement quelques nausées vers le 10ème jour qui cèdent après administration de Primpéran.

Une cholangiographie pratiquée après 15 jours de traitement ne montre aucune opacification des voies biliaires, ce qui a fait penser à un phénomène de compétition du produit opaque avec la Rifampicine au pôle biliaire de l'hépatocyte.

Quoiqu'il en soit après un mois de traitement le bilan hépatique est inchangé :

- Bilirubine : 15 mg/l
- Phosphatases alcalines : 3,2 U (N : 0,8 - 2,3)
- Transaminases : SGPT : 20 U - SGOT : 65 U
- Electrophorèse des protides : α_1 4%, α_2 11%, β 15%, γ 25%
- Albumine : 34 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,80
- Cholestérol : 1,70 g/l
- Tests de floculation : Red colloïdal : +++
  Kunkel Zinc : 65

La Rifampicine dosée le 30ème jour montre :

- 1 µg à la 3ème heure,
- 3,6 µg à la 6 e heure,
- 0,34µg à la 12e heure.

Le malade part en sanatorium le 4 juin 1971, les cultures de l'expectoration étant positives.

Après trois mois de traitement aux mêmes doses, l'infiltrat du champ pulmonaire gauche a disparu.

Une ponction biopsie hépatique de contrôle ne montre pas de modifications notables par rapport au précédent examen : parenchyme remanié par une sclérose portale dense disséquant les travées hépatocytaires déterminant des lobules de taille inégale avec nodule de régénération. Les hépatocytes ont une structure normale, sans stéatose et sans rétention biliaire, sans cytolyse. Le traitement est poursuivi aux mêmes doses.

Cette observation est particulièrement intéressante car elle illustre le phénomène de "retard" de passage sérique lors du deuxième dosage de la Rigampicinémie.

Cette constatation nous semble importante car dans le cas des "retards" avec une concentration modérée à la 3ème heure, si on se prive du dosage de la 6ème heure, on risque de conclure à une insuffisance de concentration sérique de Rifampicine et par conséquent, d'augmenter inutilement la posologie. Ce même phénomène de "retard" a été observé également chez des malades qui recevaient la posologie habituelle de 600 mg.

Il est donc indépendant de la posologie et présente un caractère individuel, imprévisible actuellement.

o0o

CINQUIEME OBSERVATION

Mr M. Fernand, âgé de 41 ans, nous est adressé dans le service par l'Hôpital Lariboisière le 21 janvier 1971, pour des lésions pulmonaires radiologiques très étendues.

Ce sujet vit seul à Paris dans de mauvaises conditions d'hygiène et ne présente aucun antécédent notable en dehors d'une dysenterie amibienne qui a motivé une hospitalisation à Oran en 1950.

Depuis trois mois il se plaint d'une asthénie intense, avec toux, expectoration muco-purulente, amaigrissement de 6 kg ; toute cette symptomatologie a conduit à pratiquer un cliché pulmonaire.

Les différentes investigations radiologiques objectivent des opacités micro et macro nodulaires et des opacités infiltratives de type bronchopneumonique dans la moitié supérieure des deux champs pulmonaires.

Les tomographies montrent de multiples excavations.

Le malade est alors transféré dans notre service.

A l'entrée, ce patient pèse 47 kg 900 pour 1m60, sa température oscille autour de 38°.

L'intoxication éthylique avouée par ailleurs, est évidente : trémulations, varicosités des pommettes, érythrose palmaire. Le foie est de volume normal, 11 cm sur la ligne mammelonnaire. Il n'existe pas de splénomégalie, pas d'ascite, pas d'ictère.

L'examen des crachats montre d'emblée à plusieurs reprises de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants : (+ de 500/champ).

Des examens complémentaires demandés à l'entrée du malade, nous retiendrons :

- Bilirubine : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 1,65 U (N : 0,8 - 2,3)
- Transaminases : SGPT : 5 U - SGOT : 28 U
- Taux de prothrombine : 45%
- Electrophorèse des protides : α_1 5%, α_2 10% - bloc $\beta\gamma$: 48%
- Protides totaux : 69 g/l avec Albumine 28 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,56
- Tests de floculation : Red colloïdal +++ (N : nég.)
  Kunkel zinc 60 (N : 20 à 30)
- Cholestérol : 1g10/l.

La pente de la B.S.P. est de type rétentionnel α_1 : 6% avec deuxième pente tendant vers l'horizontal.

Ces examens nous font pratiquer une laparoscopie qui montre un foie de volume normal, de surface lisse, sans nodules ; son bord antérieur est à peu près normal sur les deux lobes. Sa consistance est normale.

Cependant le ligament rond est le siège d'une légère H.T.P. et surtout la P.B. retire un fragment de parenchyme hépatique profondément mutilé par des plages de sclérose inflammatoire circonscrivant des nodules de tailles variables.

Dans ces nodules les hépatocytes sont le siège d'une stéatose macrovésiculaire intense.

Le malade est traité par :

- Rifampicine : 1 gélule,
- Ethambutol : 1400 mg,
- I.N.H. : 450 mg.

La Rifampicinémie dosée le 1er jour est de :

- 13 µg à la 3ème heure,
- 5 µg à la 6ème heure,
- 1,2 µg la 12ème heure.

Les transaminases dosées chaque semaine ne subissent aucune élévation.

Le bilan hépatique après un mois de traitement ne montre pas de modification par rapport à celui du départ :

- Bilirubine	:	5 mg/l
- Phosphatases alcalines	:	1,80 g/l
- Transaminases	:	SGPT : 3 U - SGOT : 18 U
- Protides totaux	:	78 g/l avec Albumine : 28 g/l
Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$	:	0,56
- Electrophorèse des protides	:	α_1 4%, α_2 8%, bloc $\beta\gamma$: 48%
- Tests de floculation	:	Red colloïdal : +++ Kunkel Zinc : 95

La Rifampicinémie dosée au 30ème jour trouve :

- 6,2 µg à la 3ème heure,
- 4 µg à la 6ème heure,
- 2,1 µg à la 12ème heure.

L'antibiogramme confirme que la souche est normalement sensible aux antibiotiques.

Le malade part en sanatorium le 18 mars après un mois de traitement. A noter alors que la recherche de B.K. après homogénisation de l'expectoration est devenue négative mais que les cultures restent positives.

Après trois mois de recul, le malade a repris 8 kg, son état s'est considérablement amélioré, ses bacilloscopies sont négatives et on assiste à une régression spectaculaire des lésions remplacées par quelques opacités trabéculo-nodulaires.

Une P.B. de contrôle, quatre mois après le début du traitement montre cette fois encore, l'existence d'une cirrhose nettement caractérisée. Toutefois, la sclérose paraît moins dense, plus fine, circonscrivant des nodules de régénération mieux individualisées.

L'inflammation mésenchymateuse apparaît beaucoup plus réduite, surtout au sein des hépatocytes.

La stéatose a considérablement régressé.

oOo

SIXIEME OBSERVATION

Mr B. 45 ans est hospitalisé à Bicêtre le 16 septembre 1969 pour un ictère apparu progressivement sans douleurs, sans fièvre, sans troubles digestifs.

On ne note aucune infection parentérale, aucune transfusion dans les mois précédents.

Le seul antécédent pathologique est un abcès du poumon en 1965.

Il s'agit d'un éthylique chronique avec, à l'examen une hépatomégalie dépassant de trois travers de doigt le grill costal, mesurant 15 cm sur la ligne mammelonnaire à bord inférieur mousse, de surface lisse.

Il n'a aucun signe d'hypertension portale.

Biologiquement le bilan hépatique est très perturbé :

- Bilirubine : 99 mg/l le 17 sept., 44 mg le 29
- Phosphatases alcalines : 180 U (N : 40 U)
  puis : 324 U le 29
- Cholestérol : 2, 95 g/l puis 1, 55 g/l
- Protides totaux : 66 g avec Albumine à 31 puis 70 g
- Hanger-Mac Lagan : Kunkel zinc : normaux
- Transaminases : 195 U puis 360 U
- Electrophorèse des protides Bloc $\beta\,\gamma$

La laparoscopie montre un gros foie de coloration mouchetée foncée.

La P.B.H. permet de mettre en évidence de discrètes lésions de fibrose qui se présentent tantôt sous la forme d'un épaississement scléreux des espaces portes, tantôt sous la forme de quelques fibres qui s'insinuent dans le parenchyme hépatique.

Il existe une stéatose faite de vésicules assez souvent volumineuses très inégalement réparties. Cette stéatose reste dans l'ensemble assez modérée.

On trouve enfin, quelques pigments ferrugineux dans les cellules de Kuppfer et une cholostase modérée.

L'ictère cède en 2 semaines.

Il n'y a pas de recherche d'antigène australia.

A sa sortie, l'épreuve à la B.S.P. montre une rétention normale du colorant qui est de :

- 15% à la 15ème minute
- 5% à la 45ème minute.

On conclut à une poussée ictérique chez un malade porteur d'un foie stéatosique et développant un début de cirrhose hépatique d'origine éthylique.

Le sujet est réhospitalisé le 13 février 1971 pour une asthénie intense, avec amaigrissement et quelques troubles psychiques de type confusionnel.

Il pèse 45 kg pour 1m67.

Il existe une fièvre oscillant entre 38 et 39°.

La découverte de lésions pulmonaires le fait transférer dans notre service le 25 février.

A la radiographie, il existe un semis d'opacités micro et macronodulaires confluant par endroits au niveau des 2/3 supérieurs des deux poumons.

Les tomographies montrent plusieurs excavations.

Sur le plan hépatique :

- la Bilirubine est à : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 28 U (N : 40)
- Cholestérol : 1,50 g/l
- Protides totaux : 57 g/l
  Albumine : 0,73
  Globuline
- Transaminases : SGPT : 10 U - SGOT : 23 U
- Electrophorèse : α_1 6%, α_2 17%, β 20%, γ 20%
- Test de floculation : négatifs.
- T.P. : 100%

La cléarance de la B.S.P. est perturbée :

- cléarance fractionnelle : α_1 : 4%
- avec 2ème pente horizontale : α_2 : 0,6%

La ponction-biopsie hépatique objective un parenchyme hépatique lobulé par des travées de sclérose pauvres en cellules inflammatoires. Les hépatocytes sont le siège d'une importante stéatose macro-vésiculaire.

Cette P.B. confirme donc la cirrhose nutritionnelle avec stéatose.

Le malade est mis au traitement avec :

- Rifampicine : 1 gélule de 300 mg
- Rimifon : 450 mg
- Ethambutol : 1200 mg.

La Rifampicinémie dosée le 2ème jour du traitement est de :

- 7,4 µg à la 3ème heure,
- 5 µg à la 6ème heure,
- 0,8 µg à la 12ème heure.

Le traitement est bien supporté sur le plan digestif. Il n'y a aucune élévation des transaminases pendant le premier mois.

Le bilan hépatique après un mois donne : T.P. 100%.

- Bilirubine : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 30 U
- Cholestérol total : 1,50 g/l
- Protides totaux : 50 g/l
- Albumine : 23 g/l

  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,85

- Transaminases : SGPT : 9 U - SGOT : 23 U
- Electrophorèse : α_1 6%, α_2 15%, β 16% γ 16%
- Tests de floculation : négatifs.

La Rifampicine dosée le 30ème jour est de :

- 3,3 µg à la 3ème heure,
- 1,1 µg à la 6ème heure,
- 0,25 µg à la 12ème heure.

L'antibiogramme montre que le bacille de Koch est normalement sensible à tous les antibiotiques.

Les bacilloscopies sont toujours positives.

Le malade part en sanatorium le 9 avril 1971.

Après 4 mois de traitement bien toléré une nette amélioration radiologique est constatée :

- les opacités infiltratives étendues à la partie moyenne des deux champs pulmonaires, sont moins denses et plus limitées ;

- les bacilloscopies sont cependant toujours positives après 4 mois de traitement.

o0o

SEPTIEME OBSERVATION

Mr C. Fernand, âgé de 42 ans, est traité de façon discontinue pour une comitialité ancienne, par du Gardénal.

Il n'a comme antécédent pathologique, qu'une amibiase intestinale contractée lors d'un séjour en Indochine en 1954.

Une altération de l'état général avec fébricule, amaigrissement, toux et expectoration matinale le fait consulter dans un dispensaire au mois de janvier 1971.

Il existe à la radiographie pulmonaire quelques micro-nodules rétro-claviculaires droits.

Les analyses de crachats ne montrent pas de bacilles à l'examen direct, mais une culture positive le conduit à être hospitalisé dans le service le 22 mars 1971.

Il s'agit d'un malade en assez bon état général, pesant 62 kg pour 1m61.

Il présente un éthylisme chronique à la bière.

Le foie déborde de deux travers de doigt le grill costal et mesure 13cm sur la ligne mammelonnaire. Son bord inférieur est mousse.

Il n'existe pas de splénomégalie, pas de circulation collatérale. Le reste de l'examen est normal.

La radiographie pulmonaire confirme l'infiltrat très limité du sommet droit.

Le bilan hépatique est modérément perturbé :

- Bilirubine : 4 mg/l
- Phosphatases alcalines : 3,4 U (N : 0,8 - 2,3)
- Cholestérol : 1,75 g/l
- Protides totaux : 72 g/l avec Albumine : 36 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 1
- Transaminases : SGPT : 11 U - SGOT : 10 U
- Electrophorèse : α_1 5%, α_2 14%, β18%, γ18%
- Tests de floculation : Red colloïdal ++ (N : nég.)
  Kunkel zinc (N : 20-30)
- T.P. : 51%

La cléarance de B.S.P. est légèrement modifiée : α_1 : 10%

La P.B. hépatique objective un foie subnormal, sans remaniements cirrhotiques. Mais dans les travées s'observe une stéatose notable, surtout micro vécuolaire avec de rares vésicules plus volumineuses.

Il s'agit donc d'un foie stéatosique avec une insuffisance hépatique modérée.

Le malade est mis à un traitement comportant :

- 1 gélule de 300 mg de Rifampicine
- 450 mg d'I.N.H.
- 1200 mg d'Ethambutol.

La Rifampicinémie dosée le 2ème jour du traitement montre :

- 2,7 µg à la 3ème heure,
- 1,4 µg à la 6ème heure,
- 0,15 µg à la 12ème heure.

Il n'y a aucune intolérance digestive.

Aucune montée des transaminases au cours du traitement.

Le bilan hépatique après un mois de traitement trouve :

- Bilirubine : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 3,25 U
- Cholestérol : 1,75 g/l
- Protides totaux : 79 g/l avec Albumine : 42 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 1,13
- Transaminases : SGPT : 8 U - SGOT : 11 U
- Electrophorèse : α_1 4%, α_2 12%, β 18%, γ18%
- Test de floculation : Red colloïdal : négatif
  Kunkel zinc : 35
- Taux de prothrombine à : 87%

Il n'existe donc pas de modifications notables par rapport à l'examen précédent.

- 3 cultures de crachats pratiquées à la sortie du malade après un mois de traitement restent négatives.

La Rifampicine dosée le 30ème jour du traitement donne les chiffres suivants :

- 4,5 µg à la 3ème heure,
- 3,3 µg à la 6ème heure,
- 0,45 µg à la 12ème heure.

Ces chiffres sont tout à fait inhabituels dans la série de nos malades.

En effet, dans tous les autres cas nous assistons à une baisse du taux de la Rifampicine dans le sang après un mois de traitement.

Nous n'avons pas d'explication à ce jour de ce phénomène d'autant que le bilan hépatique après un mois de traitement est identique au précédent.

A l'antibiogramme, le bacille est normalement sensible à tous les antituberculeux.

Le malade part en sanatorium. Il en sort prématurément empêchant ainsi toute ponction hépatique de contrôle.

oOo

HUITIEME OBSERVATION

Mme H. Marie-Thérèse est traitée en 1960 pour une tuberculose pulmonaire excavée bacillifère.

On possède peu de renseignements sur cette première atteinte, mais il semble que le traitement a été correctement suivi pendant deux ans.

Elle est adressé dans le service le 6 avril 1971 pour une altération de l'état général avec amaigrissement important et fièvre à 38°.

L'examen objective des râles sous-crépitants dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie pulmonaire montre des lésions parenchymateuses bilatérales, avec :

- du côté droit, des images nodulaires diffuses et des clartés aérolaires au niveau du champ supérieur,
- du côté gauche, des images nodulaires avec une opacité non homogène du lobe supérieur comportant une cavité d'évidement apical.

Les bacilloscopies sont positives dès l'examen direct.

L'anamnèse retrouve une notion évidente d'éthylisme.

Sur le plan abdominal, l'examen est normal, il n'existe pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie.

L'examen neurologique est également normal.

Cependant le bilan hépatique est perturbé :

- Bilirubine : 5 mg/l
- Phosphatases alcalines : 2,85 U (N : 0,8 - 2,3)
- Protides totaux : 66 g/l avec Albumine 30 g/l
  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,83
- Transaminases : SGPT : 20 U - SGOT : 12 U
- Electrophorèse : α_1 4%, α_2 13%, β18%, γ25%
- Tests de floculation perturbés
  : Red colloïdal ++ (N : négatif)
  : Kunkel zinc 45 (N : 20-30)
- Taux de prothrombine : 70%

La rétention de la B.S.P. est de 36% à la 15ème minute,
" de 16% à la 45ème minute.

La courbe d'élimination de la B.S.P. montre une cléarance fractionnelle abaissée : α_1 : 7,7%.

La ponction biopsie hépatique retire un fragment hépatique peu modifié où il n'existe aucune anomalie structurale, pas de cytolyse, pas de stase biliaire.

Il existe une stéatose modérée et on note la présence de rares éléments inflammatoires mononuclées périportaux.

Malgré la discrétion des altérations hépatiques histologiques, la malade est retenue dans notre enquête, du fait de la perturbation des tests biologiques hépatiques :

- Bloc β γ
- test de floculation : positif
- hypo albuminémie
- rétention de la B.S.P.

La malade est mise à un traitement comportant :

- 1 gélule de Rifampicine de 300 mg,
- 450 mg de Rimifon,
- 1200 mg d'Ethambutol, chaque jour.

La Rifampicine dosée le 2ème jour montre :

- 12,8 µg à la 3ème heure,
- 16 µg à la 6ème heure,
- 13 µg à la 12ème heure.

Le traitement est bien supporté.

Il n'y a pas d'élévation des transaminases dosées chaque semaine.

L'évolution est marquée par l'apparition d'un pneumothorax droit partiel, le 8ème jour du traitement.

Le poumon revient à la paroi spontanément en 10 jours.

Le bilan hépatique après un mois de traitement est le suivant :

- Bilirubine : 3 mg/l
- Phosphatases alcalines : 2,1 U
- Cholestérol : 2,10 g/l
- Protides totaux : 79 g/l
  : avec Albumine : 32 g/l

  Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$: 0,86

- Transaminases : SGPT : 2 U - SGOT : 3 U
- Electrophorèse : α_1 4%, α_2 11%, β 15%, γ 40%
- Test de floculation :
  : Red colloïdal : +++ (N : négatif)
  : Kunkel zinc : 90 (N : 20-30)
- T.P. : 75%
- La Rifampicine dosée le 30ème jour du traitement est :

- 5,3 µg à la 3ème heure,
- 3,7 µg à la 6ème heure,
- 1 µg à la 12ème heure.

L'antibiogramme confirme que la souche est résistante à la streptomycine, sensible aux autres antibiotiques.

Après un mois de traitement, les bacilloscopies sont négatives à l'examen direct mais une culture est encore positive.

La malade part en sanatorium le 27 mai, elle en sort prématurément sur sa demande le 27 juillet.

Elle est venue le 20 septembre 1971 à notre consultatation.

Les recherches de B.K. dans les crachats et les cultures de Juillet sont négatives.

Il existe alors une nette amélioration radiologique.

On passe à un traitement comportant 2 gélules de Rifampicine.

oOo

VALEURS MOYENNES DES CONCENTRATIONS SERIQUES DE RIFAMPICINE

		2e jour du traitement	30e jour du traitement
1ère Observation (Mor. F.)	3 h.	13 γ	6,2 γ
	6 h.	5,1 γ	4 γ
	12 h.	1,2 γ	2,1 γ
2ème Observation (Ed. rob.)	3 h.	7,4 γ	3,3 γ
	6 h.	5 γ	1,1 γ
	12 h.	0,8 γ	0,25 γ
3ème Observation (Gri. G.)	3 h.	5,8 γ	5,8 γ
	6 h.	3,2 γ	4,7 γ
	12 h.	0,75γ	0,7 γ
4ème Observation	3 h.	6,1 γ	0,4 γ 0,5 γ
	6 h.	3,7 γ	0,08 γ 0,3 γ
	12 h.	0,8 γ	0 γ 0 γ
5ème Observation (Col. G.)	3 h.	2,7 γ	4,5 γ
	6 h.	1,4 γ	3,3 γ
	12 h.	0,15γ	0,45 γ
6ème Observation	3 h.	3,8 γ	2,1 γ
	6 h.	3,2 γ	0,8 γ
	12 h.	0,65γ	0,15 γ
7ème Observation (Nic. N.)	3 h.	4,3 γ	1 γ
	6 h.	8 γ	3,6 γ
	12 h.	0,55γ	0,34 γ
8ème Observation	3 h.	12,8 γ	5,3 γ
	6 h.	16 γ	3,7 γ
	12 h.	13 γ	1 γ
Moyenne :	3 h.	7,1 γ	3,58 γ
	6 h.	5,72γ	2,37 γ
	12 h.	2,24γ	0,62 γ

MOYENNES COMPAREES A CELLES D'AUTRES AUTEURS
POUR 300 mg

Moyenne personnelle		1	2	3
2ème jour	3 h. : 7,1 γ 6 h. : 5,72γ 12 h. : 2,24 γ	3 h. : 6,5 γ	2 h. : 3,6 γ	2 h. : 5,5 γ
30ème jour	3 h. : 3,58 γ 6 h. : 2,67 γ 12 h. : 0,62 γ	20ème jour : 5,5 γ		

1. - Y. du Rautlin de la Roy (54)
2. - Y.A. Chabbert (16)
3. - S. Furesz (30)

oOo

MOYENNES COMPAREES A CELLES D'AUTRES AUTEURS POUR 600 mg

Moyenne personnelle après 300 mg.	1	2	3	4
		Pour 600 mg		
2ème jour : 3 h. : 7,1 γ	7,4	12	4 h. : 13 γ	3 h. : 15 γ
6 h. : 5,72 γ		5	8 h. : 5,36 γ	6 h. : 9 γ
12 h. : 2,24 γ		2	12 h. : 3,64 γ	12 h. : 1-2 γ

1. - G. Decroix, Sors, Kreis (23)
2. - Parrot, Augier (3)
3. - Y. A. Chabbert (16)
4. - Porven, Canetti (52)

		1	2	3
30ème jour	3 h. : 3,58 γ	6,1 γ	4 h. : 11,2 γ	4 h. : 8,3 γ
	6 h. : 2,67 γ			
	12 h. : 0,62 γ			

1. - G. Decroix, Sors, Kreis (23)
2. - Curci, Ninni (21)
3. - Delaude, Monnier (24).

o0o

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

Ce travail nous a donc amené à étudier la tolérance et l'efficacité biologique (par l'intermédiaire des dosages dans le sang) de l'administration de Rifampicine à doses réduites (300 mg) chez l'insuffisant hépatique.

Cette étude, soulignons le, n'a comporté qu'un nombre limité de patients et il serait illusoire d'en tirer des résultats définitifs.

Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de points mérite d'être relevé et peut, à l'occasion fournir un certain intérêt pratique.

Nous ne reviendrons pas sur un certain nombre de faits qui sont acquis depuis quelque temps déjà, à savoir :

1) - L'intérêt de la Rifampicine, qui n'est à l'heure actuelle nié par personne. Ceci apparaît bien lorsqu'on constate les remarquables résultats obtenus dans les différentes expérimentations, tant en monothérapie qu'en polythérapie.

L'activité antituberculeuse in vivo est en effet de l'ordre de celle de l'isoniazide.

Il n'y a pas, d'autre part, de résistance croisée. Il faut tenir compte enfin, de son activité sur les bactéries Gram positif et Gram négatif, et notamment de son activité anti-staphyloccocique.

2) - Nous n'insistons pas non plus sur le fait qu'il ne faut pas prescrire cet antibiotique en dehors d'une stricte nécessité et ceci pour des raisons bactériologiques essentiellement.

3) - Il convient également, dans tous les cas, de ne pas dépasser la dose de 10 mg par kilo et par jour, et d'autre part, d'effectuer une exploration fonctionnelle hépatique avant traitement comme nous l'avons déjà vu.

oOo

Tous les malades que nous avons retenus dans cette enquête étaient éthyliques. La plupart présentaient une cirrhose du foie caractérisée histologiquement.

Tous étaient atteints de perturbations des fonctions hépatiques sur le plan biologique et certains présentaient un état général précaire avec dénutrition.

Tous étaient d'âge moyen et on ne peut retenir le grand âge comme facteur défavorisant dans la réponse au traitement.

Comme nous l'avons déjà signalé, il semble y avoir une corrélation entre la dose quotidienne et les effets secondaires. Il semble que l'on peut recommander dans l'absolu, de s'en tenir à la dose de 10 mg/kg/jour, évitant ainsi un surdosage disproportionné, générateur de taux sériques particulièrement élevés.

Chez les malades insuffisants hépatiques sur lesquels a porté cette étude, les doses quotidiennes, rapportées au poids, ont été inférieures, de l'ordre de 7 à 8 mg/kilo en moyenne.

Malgré l'insuffisance hépatique du patient, nous n'avons relevé qu'un cas d'ictère au 10ème jour, sur tous les malades soumis à cette posologie réduite. Ce malade n'a d'ailleurs pas été pris dans la moyenne indiquée, le traitement ayant été interrompu aussitôt par prudence.

Malgré le nombre limité de nos malades, nous n'avons pas de phénomènes d'intolérance, en dehors du cas cité précédemment. Il semble donc qu'une posologie réduite chez l'insuffisant hépatique soit un bon gage de réduction des effets secondaires. Il n'en reste pas moins vrai qu'on ne peut prévoir un ictère par idiosyn crasie en faveur duquel viennent plaider le caractère imprévisible, la faible fréquence des accidents et l'association éventuelle à d'autres manifestations d'intolérance que nous n'avons jamais observées personnellement (éosinophilie éruption cutanée). Ces ictères sont rares et le plus souvent bénins, mais leur apparition peut amener par prudence à suspendre le traitement.

Une autre constatation s'impose : celle de l'efficacité thérapeutique de 300 mg de Rifampicine, notamment au début. En dehors de la cinquième observation, les taux de Rifampicinémie semblent satisfaisants sur le plan de l'efficacité et toujours supérieurs à la dose minimale inhibitrice in vitro, ce qui coïncide avec l'amélioration clinique et bactériologique des sujets traités :

- Une moyenne de 7, 1 γ à la 3ème heure,
- de 5, 72 γ à la 6ème heure,
- de 2, 24 γ à la 12ème heure, peut être considérée comme valable. En effet, si on compare ces chiffres aux dosages réalisés exactement dans les mêmes conditions (mêmes équipes de prélèvement, même équipe pour le dosage à Pasteur), on constate, qu'à la 3ème heure, notre dosage avec 300 mg, soit 7, 1 γ est identique à celui réalisé avec une dose de 600 mg, soit 7, 4 γ (G. Decroix, Sors, Kreis).

Cette comparaison soutient ainsi l'hypothèse selon laquelle la Rifampicine est métabolisée dans une proportion moindre chez l'insuffisant hépatique, et qu'ainsi les Rifampicinémies sont supérieures dans ce cas, à ce qu'elles seraient chez le sujet normal.

Si l'on compare nos chiffres à ceux d'autres études (Parrot, Chabbert Porven) on constate que si, à la 3ème heure, nos chiffres sont inférieurs, par contre à la 6ème heure et à la 12ème heure, ils sont comparables.

Une autre constatation s'impose :

- La baisse des taux de Rifampicinémie au 30ème jour du traitement.

Tout se passe comme si le métabolisme hépatique de la drogue s'améliorait au fur et à mesure de la durée du traitement.

Si avec 600 mg, la différence était peu sensible : 6,1 γ au 30ème jour pour 7,4γ au 2ème jour du traitement (Decroix, Sors, Kreis), la différence devient plus importante avec 300 mg chez l'insuffisant hépatique 3,58 γ au 30ème jour pour 7,1 γ au 2ème jour.

Cette amélioration du métabolisme de la Rifampicine, comme en témoigne cette baisse des taux sériques est probablement consécutive à l'amélioration de la tuberculose, au sevrage alcoolique, à une meilleure alimentation.

Ceci est en accord avec le fait que nous avons observé dans plusieurs cas, une amélioration ou la disparition de la stéatose hépatique, à la ponction biopsie hépatique de contrôle au 30ème jour.

Ce fait a d'ailleurs déjà été noté par Taranger et Chambourlier et d'autres auteurs.

Chez trois de nos malades, nous avons eu la possibilité d'effectuer des dosages des taux sériques de Rifampicine au 3ème mois du traitement.

oOo

		2ème jour	30ème jour	90ème jour
1ère Observation	3 h.	13 γ	6,2 γ	2,8 γ
	6 h.	5,1 γ	4 γ	2,2 γ
	12 h.	1,2 γ	2,1 γ	0,25 γ
2ème Observation	3 h.	7,4 γ	3,3 γ	4,5 γ
	6 h.	5 γ	1,1 γ	2,3 γ
	12 h.	0,8 γ	0,25 γ	0,1 γ
3ème Observation	3 h.	5,8 γ	5,8 γ	5,4 γ
	6 h.	3,2 γ	4,7 γ	1,1 γ
	12 h.	0,75 γ	0,7 γ	0,05 γ

Hormis la 1ère observation qui montre un fléchissement des taux sériques par rapport au 30ème jour, les autres dosages sont comparables à ce qu'ils étaient après un mois de traitement, tous ces résultats permettent de penser que l'on pourrait tenter, après un mois de traitement, c'est-à-dire, après avoir passé le cap difficile où survient la majorité des accidents hépatiques, d'augmenter la posologie, jusqu'à atteindre une posologie double de 600 mg.

oOo

CONCLUSION

La Rifampicine est apparue comme un très grand médicament antituberculeux. Il ressort donc qu'elle puisse être largement utilisée tout en limitant au maximum le risque d'accident secondaire.

Il a déjà été montré à plusieurs reprises que la toxicité de la Rifampicine seule n'était pas prouvée, tandis que celle de l'association, isoniazide - Rifampicine était plus probable à des degrés divers ; nous avons détaillé au cours de cet exposé les hypothèses qui plaidaient en ce sens, mais n'y reviendrons pas.

Une étude biologique attentive permet en principe, d'éviter tout incident grave par un meilleur tri des malades à traiter et une meilleure surveillance en cours de thérapeutique.

Nous avons délibérément choisi, au cours de ce travail de traiter des insuffisants hépatiques, c'est-à-dire, la catégorie de malades, la plus exposée aux phénomènes d'intolérance et aux ictères. Outre les précautions élémentaires qu'il convient de prendre dans ce cas : étude fonctionnelle hépatique avec Pente de B.S.P. avant traitement, surveillance clinique et biologique attentive en cours de traitement, nous avons donné une posologie réduite (300 mg) par rapport à celle préconisée habituellement.

Il va sans dire qu'une telle étude n'a été possible qu'en milieu hospitalier où la surveillance peut être assurée de façon convenable et journalière. Il n'en reste pas moins, qu'à notre sens, la réduction de la posologie a été pour nous une garantie supplémentaire d'inocuité.

Des ponctions biopsies hépatiques ont été pratiquées avant et après 30 jours de traitement.

Les taux de Rifampicine dans le sang ont également été dosés aux mêmes dates.

Il apparaît que dans la moitié des cas, on assiste à une amélioration ou une disparition de la stéatose hépatique et que dans aucun cas, nous n'avons observé l'aggravation de lésions existantes, après un mois de traitement par la Rifampicine.

Pour ce qui est des dosages sériques, nous avons pu mettre en évidence que les Rifampicinémies avec une posologie de 300 mg chez l'insuffisant hépatique, très proches de celles observées avec 600 mg chez le sujet sain, et tout à fait valables sur le plan thérapeutique, et ceci avec des techniques de dosage identiques dans les deux cas.

Après un mois de traitement avec posologie réduite, nous assistons à une chute des taux sériques que nous attribuons à une amélioration du métabolisme du médicament sous l'effet du sevrage, d'une meilleure nutrition et de l'amélioration de la tuberculose.

Cette chute des taux sériques se confirme mais se stabilise après trois mois de traitement.

Il serait intéressant d'entreprendre de nouveaux dosages tardifs (deux mois, trois mois) après avoir montré la posologie de 1 à 2 gélules, après un mois de traitement, permettant ainsi de passer le cap critique des 3 semaines avec une posologie réduite et de profiter de l'amélioration fonctionnelle hépatique secondaire pour augmenter les doses.

Il ne faut pas perdre de vue que cette étude n'a porté que sur un nombre limité de cas, et qu'il serait exagéré d'en tirer des règles absolues.

Néanmoins, ces doses réduites permettent-elles sans doute de diminuer les incidents et accidents susceptibles de survenir chez les insuffisants hépatiques et ceci, tout en ayant une efficacité thérapeutique identique, d'autant que la Rifampicine est employée en polythérapie.

o0o

Vu, le Président de Thèse
Pr. SORS

Vu, le Doyen de la Faculté
Pr. CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACOCELLA C., NICOLIS F.B., LAMARINA A.

A study on the kinetics of Rifampicin in man. Vth International Congress of Chemotherapy, Wien, 26 June, 1 July 1967, 5, Suppl. 1, P. 87.

2 - ARIOLI V., PALLANZA R., FURESZ S., CARNITI G.

Rifampicin : a new Rifampicin. Bacteriological studies. Arzneimittel - Forsch 1967, 17, 523.

3 - AUGIER J., PARROT R., MARCHAL C., GILLET P.,

Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une association à base de Rifampicine, l'autre par une association à base d'I.N.H. Rev. tuberc. 1969, 33, 414.

4 - BALEA T., MARCHE C., MARCHE J.

I - Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine-Isoniazide.
II - Etude histologique chez la souris tuberculisée. Thérapie 1970, 25, 125.

5 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M.

Etude des taux plasmatiques de Rifampicine et de leurs variations (440 dosages).
Acta tuberc., pneumol., belg. 1969, 60, 299.

6 - BAUDENS J.G., CHABBERT Y.A.

Rifampicine : Bactéricide et bactériopause.
Path. et biol. 1969, 17, 391.

7 - BERGAMINI N., MAINARDI L., ROSASCRINO F.

Tassi ematici ed eliminazione urinaria di Rifampicina nei lattomti, Aggiorn, jediat 1970, 21, 191.

8 - BERGAMINI N., FERRARIO A., FOWST G.

Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
Rev. tuberc. 1969, 33 bis, 295.

9 - BONNEAU H., GIRBAL J.P., ALIBERT R., VARRETTE, TARANGER J.

Rifampicine et ponction biopsie hépatique. Société de pneumo phtisiologie du sud est et du littoral méditerranéen.
Réunion de Marseille des 31 janvier et 1er février 1970.

10 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N., TOBE F.M.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine.
Rev. tuberc. 1969, 33, 211.

11 - BROUET G., MODAI J., VERGEZ P.

Essai clinique de la Rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques. Rev. tuberc. 1969, 33, 27.

12 - BROUET G., VERGEZ P., MODAI J.

Evolution des taux sériques de Rifampicine chez 17 malades tuberculeux recevant 900 mg en deux prises pendant 90 jours. Rev. tuberc. 1969, 33 bis, 95.

13 - BROUET G., MODAI J., VERGEZ P.

Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie. Rev. tuberc. 1969, 33 bis, 121.

14 - CACHIN M., LAUNOIS J.P., NEUMAN M.

Sur un cas tuberculose hépatique traité par la Rifampicine.
Semaine des hôpitaux 1971, 47, 1986-1989.

15 - CAPELLE P., KORA M., FELDMANN G., BERTHELOT P., FAUVERT R.

Action de la Rifampicine sur le fonctionnement hépatique de l'homme (à paraître). Unité de recherche de physiopathologie hépatique (INSERM, Hôpital Beaujon).

16 - CHABBERT Y.A.

Extrait d'expertise de la Rifampicine. (Institut Pasteur 1967) non paru.

17 - CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G., BARIETY M.

Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours de traitement prolongé chez des tuberculeux pulmonaires.
Rev. tuberc. 1968, 32, 991.

18 - CONSTANS P., MORIN Y., SAINT-PAUL M., BONNAUD G., COURY C., BARIETY M.

36 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Rifampicine, Isoniazide selon une expérimentation codifiée.
Rev. Tuberc. 1969, 33, 145.

19 - CORROLEUR J.R.

La tolérance hépatique à la Rifampicine. Nice Médical 8 Mars 1970 p : 95 - 96.

20 - CURCI G., NINNI A., IODICE F.

Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine.
Acta tuberc. pneumol. belg. 1969, 60, 276.

21 - CURCI G., NINNI A., SCOLES E.

Quelques recherches sur la pharmacocinétique de la Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 81.

22 - DAMELON.

Thèse 1970.

23 - DECROIX G., KREIS B., SORS Ch., BIREMBAUM J., LE LIRZIN M., CANETTI G.

Comparaison entre les régimes Rifampicine, isoniazide administrés quotidiennement et deux fois par semaine.
Rev. Tuberc. 1969, 33, 751.

24 - DELANDE A., MONNIER J., ALBAREDE J.L., BOURSE R., FUEL M.J.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Premiers résultats.
Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 153.

25 - ESPIE J.

Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 307.

26 - FAVEZ G., WILLA CL.

Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 199.

27 - FREOUR S. et coll.

La Rifampicine. Premiers résultats dans le traitement des tuberculeux pulmonaires.
Bordeaux méd. 1970, 3, 1855.

28 - FURESZ S. et coll.

Rifampicin : a new rifamycin III. Absorption, distribution and elimination in man Arzneimitt. Forsch. 1967, 17, 534.

29 - FURESZ S. et coll.

Chemical modifications and biological properties of rifamycine. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1966, P. 699.

30 - FURESZ S.

Chemical and biological properties of Rifampicin. Antibiot. chemother (Basel) 1970, 16, 316.

31 - GOULON M.

Infections à pyogènes traitées par la Rifampicine. A symposium on Rimactane - Basle. Ist november 1968 p. 53.

32 - GRUMBACH F., RIST N.

Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine dérivée de la Rifamycine SV.
Rev. Tuberc. 1967, 31, 749.

33 - GUILLERMAND J.

Interférences hépatiques de la Rifampicine. Rev. Prat. 1970, 20, 2415.

34 - GYSELEN A. et coll.

A cooperative study on Rifampicin in original treament of advanced pulmonary tuberculosis. 6 th International Congress of chemotherapy Tokyo 1969, 2, 1181.

35 - HUGUES F.G., MARCHE C., MARCHE J.

Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine - prothionamide. Etude histologique chez le rat. Thérapie 1970, 25, 131.

36 - HUGUES F.G., MARCHE C., MARCHE J.

Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine - Isoniazide. Etude histologique chez le rat. Thérapie 1969, 24, 899.

37 - KEBERLE et coll.

Stoffwechesel und pharmakokinetik von Rifampicin beitier und mensch. Vth International Congress of Chematherapy. Wien 1967, 26 June 1/2 771.

38 - LESOBRE R. et coll.

Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospitalisés, traités ou non par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 296.

39 - LEVI-VALESSI P. et coll.

Etude des variations des transaminases au cours du traitement de la tuberculose par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 422.

40 - MARCHE J., HUGUES F.C., GRAISELY B., MARCHE C.

Les hépatites ictérigènes au cours des traitements associant Isoniazide et Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1971, 35, 55.

41 - MORERE P., et coll.

Essais cliniques de la Rifadine. Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 177.

42 - MORERE P. et coll.

Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités par la Rifampicine.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 403.

43 - MORERE P. et coll.

Contrôle anatomique et bactériologique de l'efficacité de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 434.

44 - MORERE P., STAIN J.P., BOURREILLE T.

Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois Rifampicine et Isoniazide.
Rev. Tuberc. 1970, 34, 1110.

45 - NITTI V. et coll.

L'attivita della Rifampicina AMP sulla tuberculosis expérimentale della Cavia XVIII. Congresso Italiano di Tisiologia, Milano, 4, 6 nov. 1966, 2, 144.

46 - OLLAGNIER C., PERRIN L.P., VALLON C.

Essai clinique de la Rifampicine. Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 231.

47 - PECHERE J.C. et coll.

Premiers résultats du traitement par la Rifampicine de quelques états septicémiques dont 4 avec endocardite. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1968, 119, 527.

48 - PECHERE J.C. et TANCREDE C.

Evolution des concentrations sériques et urinaires de Rifampicine. Path. et Biol. 1969, 17, 155.

49 - PIERON R., MARIEN Cl., TAGUEUX M.

Ictères et Rifampicine. Sem. des hôp. 1971, 47, 1266.

50 - PLOMTEUX G. et coll.

Tolérance hépatique chez l'homme de l'association Rifampicine - Isoniazide. Annales de gastroentérologie et d'hépatologie 1971, 7, 24.

51 - PARROT R. et coll.

Les taux de Rifampicine dans le poumon et dans les lésions tuberculeuses de l'homme. Acta. Tuberc. pneumol. belg. 1969, 60, 315.

52 - PORVEN G., CANETTI G.

Les taux de Rifampicine dans le sérum de l'homme. Rev. Tuberc. 1968, 32, 707.

53 - RAUTLIN de la ROY Y., BEAUCHANT G., BREUIL K., PATTE F.

Diminution du taux sérique de Rifampicine par le Phénobarbital. La Presse médi. 1971, 79, 350.

54 - RAUTLIN de la ROY et coll.

Taux sériques de Rifampicine avec des posologies réduites. Société Française de la Tuberculose. Séance du 8 Mai 1971.

55 - SENSI P. et coll.

Biliary excrétion rate of semisynthétic rifamycins inthe rat. Chemotherapia. Basel 1967, 12, 135.

56 - SPRING P., DETTLI C.

Uber die phamakokinotik des Rifampizins. Vth International Congress of Chemotherapy. Wien 29 June 1967, 5, suppl. 1, 95.

57 - TACQUET A. et coll.

Activité antimycobactérienne de la Rifampicine. Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 61.

58 - TARENGER J., CHAMBOURLIER P., TERRASSON de FOURERES G., ALIBERT R., VARELLE Y.

Rifampicine et ponction biopsie hépatique. RICM 1971 - 28 - 57.

59 - WEILL G. et coll.

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Rev. Tuberc. 1969, 33 bis, 295.

oOo